

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 29 APR 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 11 088.3

Anmeldetag:

13. März 2002

Anmelder/Inhaber:

Dr. Ugur S a h i n , Mainz/DE;
Dr. Özlem T ü r e c i , Mainz/DE;
Dr. Michael K o s l o w s k i , Köln/DE.

Bezeichnung:

Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte
und deren Verwendung

IPC:

C 07 K, A 61 K, C 12 Q

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 4. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Sahin Dr., Ugur
 Türeci Dr., Oezlem
 Koslowski Dr., Michael
 U.Z.: 342-3

13. März 2002

5

Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte und deren Verwendung

10 Trotz interdisziplinärer Ansätze und Ausreizung klassischer Therapiemodalitäten gehören
 Krebserkrankungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Neuere therapeutische
 Konzepte zielen darauf ab, das patienteneigene Immunsystem durch Einsatz von
 rekombinanten Tumorstoffen und anderen spezifischen Maßnahmen wie Antikörpertherapie
 in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Voraussetzung für den Erfolg einer
 15 solchen Strategie ist die Erkennung von Tumor-spezifischen oder Tumor-assoziierten
 Antigenen bzw. Epitopen durch das Immunsystem des Patienten, dessen Effektorfunktionen
 interventionell verstärkt werden sollen. Tumorzellen unterscheiden sich biologisch wesentlich
 von ihren nichtmalignen Ursprungszellen. Diese Differenzen sind durch während der
 Tumorentwicklung erworbene genetische Veränderungen bedingt und führen u.a. auch zur der
 Bildung qualitativ oder quantitativ veränderter molekularer Strukturen in den Krebszellen.
 20 Werden solche Tumor-assoziierten Strukturen vom spezifischen Immunsystem des
 tumortragenden Wirtes erkannt, spricht man von tumor-assoziierten Antigenen. An der
 spezifischen Erkennung von tumor-assoziierten Antigenen sind zelluläre und humorale
 Mechanismen beteiligt, die zwei miteinander funktionell vernetzte Einheiten darstellen: $CD4^+$
 und $CD8^+$ T-Lymphozyten erkennen prozessierte Antigene, die auf den Molekülen der MHC-
 (Major Histocompatibility complex = HistokompatibilitätsAntigene) Klassen II bzw. I
 präsentiert werden, während B-Lymphozyten zirkulierende Antikörpermoleküle produzieren,
 die direkt an unprozessierte Antigene binden. Die potentielle klinisch-therapeutische
 Bedeutung von tumor-assoziierten Antigenen ergibt sich aus der Tatsache, dass die
 Erkennung von Antigenen auf neoplastischen Zellen durch das Immunsystem zur Initiierung
 30 von cytotoxischen Effektormechanismen führt und bei Vorhandensein von T-Helferzellen die
 Elimination der Krebszellen bewirken kann (Pardoll, *Nat. Med.* 4:525-31, 1998).
 Entsprechend ist es eine zentrale Zielsetzung der Tumorummunologie, diese Strukturen
 molekular zu definieren. Die molekulare Natur dieser Antigene blieb lange enigmatisch. Erst
 als entsprechende Klonierungstechniken entwickelt wurden, gelang es, durch Analyse der
 35 Zielstrukturen von cytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) (van der Bruggen et al., *Science*

254:1643-7, 1991) bzw. mit zirkulierenden Autoantikörpern (Sahin et al., *Curr. Opin. Immunol.* 9:709-16, 1997) als Sonden cDNA-Expressionbanken von Tumoren systematisch auf tumor-assoziierte Antigene zu screenen. Hierzu wurden cDNA-Expressionsbanken aus frischem Tumorgewebe hergestellt und in geeigneten Systemen als Proteine rekombinant
 5 exprimiert. Aus Patienten isolierte Immuneffektoren, nämlich CTL-Klone mit Tumorspezifischem Lysemuster, oder zirkulierende Autoantikörper wurden genutzt, um die respektiven Antigene zu klonieren.

Durch diese Ansätze sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Antigenen in verschiedenen Neoplasien definiert worden. Von großem Interesse ist dabei die Klasse der Cancer/Testis-
 10 Antigene (CTA). CTA und sie kodierende Gene (Cancer/Testis-Gene oder CTG) sind durch ihr charakteristisches Expressionsmuster definiert [Tureci et al, *Mol Med Today.* 3:342-9, 1997]. Sie finden sich nicht in Normalgeweben bis auf Testis bzw. Keimzellen, werden jedoch in einer Reihe von humanen Malignomen exprimiert und zwar nicht tumortypspezifisch, sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit in Tumorentitäten ganz
 15 unterschiedlicher Herkunft (Chen & Old, *Cancer J. Sci. Am.* 5:16-7, 1999). Auch Serumreaktivitäten gegen CTA finden sich nicht in gesunden Kontrollen, sondern lediglich in Tumorpatienten. Insbesondere aufgrund ihrer Gewebeverteilung ist diese Antigenklasse von besonderem Wert für immuntherapeutische Vorhaben und wird in derzeit laufenden klinischen Patientenstudien getestet (Marchand et al., *Int. J. Cancer* 80:219-30, 1999; Knuth
 20 et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 46: S46-51, 2000).

Allerdings nutzen die oben dargestellten klassischen Verfahren zur Antigenidentifizierung Immuneffektoren (zirkulierende Autoantikörper oder CTL-Klone) aus Patienten mit in der Regel bereits fortgeschrittenem Krebs als Sonden. Aus einer Reihe von Daten geht hervor, dass Tumoren z.B. zur Tolerisierung und Anergisierung von T-Zellen führen können und
 25 gerade im Verlauf der Erkrankung diejenigen Spezifitäten aus dem Immuneffektorenrepertoire verloren gehen, die eine effektive Immunerkennung bewirken könnten. Aus laufenden Patientenstudien hat sich noch kein gesicherter Beweis für eine tatsächliche Wirkung der bisher entdeckten und genutzten tumor-assoziierten Antigene ergeben. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass spontane Immunantworten
 30 evozierende Proteine die falschen Zielstrukturen sind.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung Zielstrukturen für eine Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß wurde eine Strategie für eine Identifizierung und Bereitstellung Tumor-assoziert exprimierter Antigene und der dafür kodierenden Nukleinsäuren verfolgt. Diese Strategie beruht auf der Tatsache, dass eigentlich Testis- und damit Keimzell-spezifische Gene, die normalerweise in adulten Geweben silent sind, in Tumorzellen ektop und unerlaubt reaktiviert werden. Durch Datamining wird zunächst eine möglichst komplette Liste aller bekannten Testis-spezifischen Gene aufgestellt und diese sodann durch Expressionsanalysen mittels spezifischer RT-PCR auf ihre aberrante Aktivierung in Tumoren evaluiert.

10 Datamining ist ein bekanntes Verfahren zur Identifizierung von Tumor-assozierten Genen. Bei den herkömmlichen Strategien werden allerdings in der Regel Transkriptomte von Normalgewebesbanken elektronisch von Tumorgewebsbanken subtrahiert unter der Annahme, dass die verbleibenden Gene Tumor-spezifisch sind (Schmitt et al., *Nucleic Acids Res.* 27:4251-60, 1999; Vasmatazis et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 95:300-4, 1998. Scheurle et al., *Cancer Res.* 60:4037-43, 2000).

Das erfindungsgemäße Konzept, das sich als viel erfolgreicher erwiesen hat, beruht jedoch darauf, Datamining zur elektronischen Extraktion aller Testis-spezifischer Gene zu nutzen und diese sodann auf ektope Expression in Tumoren zu evaluieren.

20 Somit betrifft die Erfindung in einem Aspekt eine Strategie zur Identifizierung von differentiell in Tumoren exprimierten Genen. Diese kombiniert Datamining von öffentlichen Sequenzbanken ("*in silico*") mit darauffolgenden evaluierenden labor-experimentellen ("wet bench") Untersuchungen.

25 Eine kombinierte Strategie basierend auf zwei unterschiedlichen bioinformatischen Skripten ermöglichte erfindungsgemäß die Identifizierung neuer Mitglieder der Cancer/Testis (CT) Genklasse. Diese sind bisher als rein Testis-, Keimzell-, oder Spermien-spezifisch eingestuft worden. Die Erkenntnis, dass diese Gene aberrant in Tumorzellen aktiviert werden, erlaubt, ihnen eine substantiell neue Qualität mit funktionellen Implikationen zuzuordnen. Die Identifizierung und Bereitstellung dieser tumor-assozierten Gene und der dadurch kodierten Genprodukte erfolgte erfindungsgemäß unabhängig von einer immunogenen Wirkung.

30

Die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assozierten Antigene weisen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe

ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74 ausgewählt ist. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäß identifiziertes tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71 und 75, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung von erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon, von dafür kodierenden Nukleinsäuren oder von Nukleinsäuren, die gegen die kodierenden Nukleinsäuren gerichtet sind oder von Antikörpern, die gegen die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene oder Teile davon gerichtet sind, für die Therapie und Diagnose. Diese Nutzung kann einzelne, aber auch Kombinationen von mehreren dieser Antigene, funktionalen Fragmente, Nukleinsäuren, Antikörper etc betreffen, in einer Ausführungsform auch in Kombination mit anderen tumor-assoziierten Genen und Antigenen für eine Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle.

Bevorzugte Erkrankungen für eine Therapie und/oder Diagnose sind solche, bei denen eine selektive Expression oder abnormale Expression von einem oder mehreren der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen vorliegt.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend ein Mittel, das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen erkennt und vorzugsweise selektiv für Zellen ist, die eine Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens aufweisen. Das Mittel kann in bestimmten Ausführungsformen die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, die Schädigung der Zellmembran oder die Sekretion von Zytokinen bewirken und weist vorzugsweise eine tumorhemmende Aktivität auf. In einer Ausführungsform ist das

Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, insbesondere ein komplementaktivierter Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv verschiedene Tumor-assoziierte Antigene erkennen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist. Die Erkennung muss nicht direkt mit einer Hemmung von Aktivität oder Expression des Antigens einhergehen. In diesem Aspekt der Erfindung dient das selektiv auf Tumoren beschränkte Antigen vorzugsweise als Markierung zur Rekrutierung von Effektormechanismen an diesen spezifischen Ort. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein cytotoxischer T-Lymphozyt, der das Antigen auf einem HLA-Molekül erkennt und die derartig markierte Zelle lysiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet und somit natürliche oder artifizielle Effektormechanismen zu dieser Zelle rekrutiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein T-Helfer-Lymphozyt, der Effektorfunktionen von anderen Zellen, die spezifisch dieses Antigen erkennen, stärkt.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens hemmt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mittel umfasst, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Peptidepitop aus dem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen erhöht. Das Mittel umfasst in einer Ausführungsform einen oder mehrere Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen

oder einen Teil davon kodiert, (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (iv) isolierten Komplexen zwischen Peptidpitopen aus dem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül. In einer Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Menge an Komplexen zwischen MHC-Molekülen und Peptidpitopen verschiedener Tumor-assoziierten Antigene erhöhen, wobei
 5 mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen oder
 10 mehrer Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, (iii) einem Antikörper, der an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet, (iv) einer Antisense-Nukleinsäure,
 15 die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert, (v) einer Wirtszelle, die ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (vi) isolierten Komplexen zwischen einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

20 Eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, kann in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem Expressionsvektor vorliegen und funktionell mit einem Promotor verbunden sein.

25 Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Wirtszelle kann das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretieren, auf der Oberfläche exprimieren oder kann zusätzlich ein HLA-Molekül exprimieren, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die
 30 Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

Ein in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltener Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper, ein Fragment eines natürlichen Antikörpers, oder ein synthetischer Antikörper, die durch kombinatorische Techniken hergestellt werden können. Der Antikörper kann mit einem therapeutisch oder diagnostisch nützlichen Mittel gekoppelt sein.

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Antisense-Nukleinsäure kann eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

In weiteren Ausführungsformen bindet ein durch eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung entweder direkt oder durch die Expression einer Nukleinsäure bereitgestelltes Tumor-assoziiertes Antigen oder ein Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen, wobei die Bindung vorzugsweise eine cytolytische Reaktion hervorruft und/oder eine Cytokinausschüttung induziert.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans umfassen. Das Adjuvans kann aus Saponin, GM-CSF, CpG-Nukleotiden, RNA, einem Zytokin oder einem Chemokin ausgewählt sein. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, die sich durch die selektive Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung Krebs.

Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Behandlung oder Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet. In einer Ausführungsform umfasst die Behandlung die Verabreichung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. Das Verfahren umfasst den Nachweis (i) einer

Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder
 (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) den
 Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon
 und/oder (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das
 5 Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten
 isolierten biologischen Probe. In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Nachweis (i)
 die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die
 Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das
 Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an cytotoxische oder
 10 Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder Teile davon spezifisch
 sind, bindet und (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der
 Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon,
 dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten. In einer
 Ausführungsform zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale
 15 Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene aus und der Nachweis
 umfasst einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-
 assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren
 verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer
 Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile
 20 davon binden oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für
 die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind. In einer weiteren
 Ausführungsform wird die isolierte biologische Probe aus dem Patienten mit einer
 vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen.

25 In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der
 Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression
 oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten
 Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die
 Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf
 30 einen oder mehrere Parameter, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) der
 Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teil
 davon, (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) der
 Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden,
 und (iv) der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für einen Komplex

zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. Vorzugsweise umfasst das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe, wobei durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird. In bestimmten Ausführungsformen zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene aus und die Überwachung umfasst eine Überwachung (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon und/oder (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon und/oder (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder (iv) der Menge mehrerer cytolytischer T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind.

Ein Nachweis einer Nukleinsäure oder eines Teils davon oder eine Überwachung der Menge einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgen, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert oder kann durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgen. In einer Ausführungsform umfasst die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure.

In bestimmten Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon intrazellulär oder auf der Zelloberfläche vor. Ein Nachweis eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon oder eine Überwachung der Menge eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einem Antikörper erfolgen, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

In weiteren Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül, insbesondere einem HLA-Molekül vor.

Ein Nachweis eines Antikörpers oder die Überwachung der Menge an Antikörpern kann erfindungsgemäß mit einem Protein oder Peptid erfolgen, das spezifisch an den Antikörper bindet.

- 5 Ein Nachweis von cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen oder die Überwachung der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen einem Antigen oder einem Teil davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, kann erfindungsgemäß mit einer Zelle erfolgen, die den Komplex zwischen dem Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

10

Die für einen Nachweis oder für eine Überwachung verwendete Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle sind vorzugsweise nachweisbar markiert. In bestimmten Ausführungsformen ist der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann zusätzlich erfolgen durch
 15 Nachweis ihrer Proliferation, ihrer Zytokinproduktion, sowie ihrer cytotoxischen Aktivität, die ausgelöst wird durch die spezifische Stimulation mit dem Komplex aus MHC und tumor-assoziiertem Antigen oder Teilen davon. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann ferner erfolgen durch ein rekombinantes MHC-Molekül oder auch ein Komplex aus mehreren MHC-Molekülen, die beladen sind mit dem jeweiligen immunogenen Fragment aus einem
 20 oder mehreren der tumorassoziierten Antigene und durch Kontaktierung des spezifischen T-Zell-Rezeptors die spezifischen T-Lymphozyten identifizieren können.

25

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist. Der Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines
 30 natürlichen Antikörpers.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Entfernung einer

Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten, (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und (iii) das Einbringen der cytolytischen T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Klonierung des T-Zell-Rezeptors von cytolytischen T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen. Dieser kann in andere T-Zellen transferiert werden, die damit die erwünschte Spezifität erhalten und wie unter (iii) in den Patienten eingebracht werden können.

10

In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

15

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifizierung einer für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodierenden Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon, (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure (dies ist bei Erreichen einer hohen Transfektionsrate nicht obligat), und (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen. Das Verfahren kann ferner die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, umfassen, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert. Die Immunreaktion kann eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfassen. Des weiteren kann eine T-Zellen-Reaktion die Produktion von cytolytischen T-Zellen und/oder Helfer-T-Zellen umfassen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte

20

25

30

Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren, (ii) die Isolierung einer Probe der Zellen, (iii) die Kultivierung der Zellen und (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten Wirtszellen nicht-proliferativ oder werden nicht-proliferativ gemacht. Eine Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, ist insbesondere Krebs.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62 und 63, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Nukleinsäure die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64 und 65, einem Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Promotorsequenzen von erfindungsgemäßen Nukleinsäuren. Diese können funktionell mit einem anderen Gen vorzugsweise in einem Expressionsvektor verbunden werden, und somit die selektive Expression dieses Gens in entsprechenden Zellen gewährleisten.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, insbesondere DNA- oder RNA-Molekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst.

Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure oder ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst, enthalten.

5

Die Wirtszelle kann ferner eine Nukleinsäure umfassen, die für ein HLA-Molekül kodiert. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder die erfindungsgemäße Nukleinsäure oder einen Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

10

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Oligonukleotide, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure hybridisieren und als genetische Sonden oder als "Antisense"-Moleküle verwendet werden können. Nukleinsäuremoleküle in der Form von Oligonukleotid-Primern oder kompetenten Proben, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure oder Teilen davon hybridisieren, können zum Auffinden von Nukleinsäuren verwendet werden, die zu der erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure homolog sind. PCR-Amplifikation, Southern- und Northern-Hybridisierung können zum Auffinden homologer Nukleinsäuren eingesetzt werden. Die Hybridisierung kann unter niedrig-, besser unter mittel- und am besten unter hoch-stringenten Bedingungen erfolgen. Der Begriff „stringente Bedingungen“ betrifft erfindungsgemäß Bedingungen, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben.

15

20

25

30

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62 und 63, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64 und 65, einem Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein immunogenes Fragment eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens. Das Fragment bindet vorzugsweise an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßes Fragment eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 Aminosäuren.

10

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer, ein humanisierter oder mit kombinatorischen Techniken hergestellte Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers. Des weiteren betrifft die Erfindung einen Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet. Ein erfindungsgemäßer Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

20

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Konjugat zwischen einem erfindungsgemäßen Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet, oder einem erfindungsgemäßen Antikörper und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel. In einer Ausführungsform ist das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin.

25

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden,

30

und/oder (iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. In einer Ausführungsform sind die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure, die insbesondere eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure umfassen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

10 Erfindungsgemäß werden Gene beschrieben, die in Tumorzellen selektiv exprimiert oder aberrant exprimiert werden und Tumor-assoziierte Antigene darstellen.

Erfindungsgemäß sind diese Gene oder ihre Derivate bevorzugte Zielstrukturen für therapeutische Ansätze. Konzeptionell können die therapeutischen Ansätze auf eine Hemmung der Aktivität des selektiv exprimierten tumor-assoziierten Genproduktes zielen. Dies ist dann sinnvoll, wenn die aberrante respektive selektive Expression funktionell von tumorpathogenetischer Bedeutung ist und ihre Unterbindung mit einer selektiven Schädigung der entsprechenden Zellen einhergeht. Andere therapeutische Konzepte betrachten tumorassoziierte Antigene als Markierungen, die Effektormechanismen mit zellschädigendem Potential selektiv zu Tumorzellen rekrutieren. Hierbei ist die Funktion des Zielmoleküls selbst und seine Rolle bei der Tumorentstehung vollkommen unerheblich.

Mit "Derivat" einer Nukleinsäure ist erfindungsgemäß gemeint, dass einzelne oder multiple Nukleotidsubstitution, -deletion und/oder -addition in der Nukleinsäure vorliegen. Weiterhin umfasst der Begriff „Derivat“ auch eine chemische Derivatisierung einer Nukleinsäure an einer Nukleotidbase, am Zucker oder am Phosphat. Der Begriff „Derivat“ umfasst auch Nukleinsäuren, die nicht in der Natur vorkommende Nukleotide und Nukleotidanaloga enthalten.

30 Eine Nukleinsäure ist erfindungsgemäß vorzugsweise Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA). Nukleinsäuren umfassen erfindungsgemäß genomische DNA, cDNA, mRNA, rekombinant hergestellte und chemisch synthetisierte Moleküle. Eine Nukleinsäure kann erfindungsgemäß als einzelsträngiges oder doppelsträngiges und lineares oder kovalent kreisförmig geschlossenes Molekül vorliegen.

Die erfindungsgemäß beschriebenen Nukleinsäuren sind vorzugsweise isoliert. Der Begriff "isolierte Nukleinsäure" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Nukleinsäure (i) *in vitro* amplifiziert wurde, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), (ii) rekombinant durch Klonierung produziert wurde, (iii) gereinigt wurde, zum Beispiel durch Spaltung und gelelektrophoretische Auftrennung oder (iv) synthetisiert wurde, zum Beispiel durch chemische Synthese. Eine isolierte Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die für eine Manipulierung durch rekombinante DNA-Techniken zur Verfügung steht.

10 Eine Nukleinsäure ist dann zu einer anderen Nukleinsäure „komplementär“, wenn die beiden Sequenzen miteinander hybridisieren und ein stabiles Duplex eingehen können, wobei die Hybridisierung vorzugsweise unter Bedingungen erfolgt, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben (stringente Bedingungen). Stringente Bedingungen sind beispielsweise in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Hrsg., 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989 oder
15 Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., Hrsg., John Wiley & Sons, Inc., New York beschrieben und betreffen beispielsweise die Hybridisierung bei 65°C in Hybridisierungspuffer (3,5 x SSC, 0,02% Ficoll, 0,02% Polyvinylpyrrolidon, 0,02% Rinderserumalbumin, 2,5mM NaH₂PO₄ (pH7), 0,5% SDS, 2mM EDTA). SSC ist 0,15 M Natriumchlorid/
20 0,15 M Natriumcitrat, pH 7. Nach der Hybridisierung wird die Membran, auf die die DNA übertragen wurde beispielsweise in 2 x SSC bei Raumtemperatur und sodann in 0,1 - 0,5 x SSC/ 0,1 x SDS bei Temperaturen bis 68°C gewaschen.

25 Komplementäre Nukleinsäuren weisen erfindungsgemäß mindestens 40%, insbesondere mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, mindestens 80%, mindestens 90% und vorzugsweise mindestens 95%, mindestens 98 oder mindestens 99% Identität der Nukleotide auf.

30 Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können erfindungsgemäß alleine oder in Kombination mit anderen Nukleinsäuren, insbesondere heterologen Nukleinsäuren, vorliegen. In bevorzugten Ausführungsformen liegt eine Nukleinsäure funktionell in Verbindung mit Expressionskontrollsequenzen oder regulatorischen Sequenzen vor, die in Bezug zu der Nukleinsäure homolog oder heterolog sein können. Eine kodierende Sequenz und eine regulatorische Sequenz sind dann "funktionell" miteinander verbunden, falls sie

derart kovalent miteinander verknüpft sind, dass die Expression oder Transkription der kodierenden Sequenz unter der Kontrolle oder unter dem Einfluss der regulatorischen Sequenz steht. Falls die kodierende Sequenz in ein funktionelles Protein translatiert werden soll, führt bei einer funktionellen Verbindung einer regulatorischen Sequenz mit der kodierenden Sequenz eine Induktion der regulatorischen Sequenz zu einer Transkription der kodierenden Sequenz, ohne dass es zu einer Leserasterverschiebung in der kodierenden Sequenz oder zu einem Unvermögen der kodierenden Sequenz kommt, in das gewünschte Protein oder Peptid translatiert zu werden.

Der Begriff „Expressionskontrollsequenz“ oder „regulatorische Sequenz“ umfasst erfindungsgemäß Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente, die die Expression eines Gens steuern. In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Expressionskontrollsequenzen regulierbar. Die genaue Struktur von regulatorischen Sequenzen kann speziesabhängig oder zelltypusabhängig variieren, umfasst jedoch im allgemeinen 5'-nicht-transkribierte und 5'-nicht-translatierte Sequenzen, die an der Initiation der Transkription bzw. Translation beteiligt sind wie TATA-Box, Capping-Sequenz, CAAT-Sequenz und ähnliches. Insbesondere umfassen 5'-nicht-transkribierte Regulationssequenzen eine Promotorregion, die eine Promotorsequenz für eine transkriptionelle Kontrolle des funktionell verbundenen Gens einschließt. Regulatorische Sequenzen können auch Enhancer-Sequenzen oder stromaufwärts gelegene Aktivatorsequenzen umfassen.

Zum einen können also die hier dargestellten tumorassoziierten Antigene mit beliebigen Expressionskontrollsequenzen und Promotoren kombiniert werden. Zum anderen aber können erfindungsgemäß die Promotoren der hier dargestellten tumor-assoziierten Genprodukte mit beliebigen anderen Genen kombiniert werden. Dies erlaubt, die selektive Aktivität dieser Promotoren zu nutzen.

Des weiteren kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Sekretion des durch die Nukleinsäure kodierten Proteins oder Polypeptids aus einer Wirtszelle steuert. Auch kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Verankerung des kodierten Proteins oder Polypeptids auf der Zellmembran der Wirtszelle oder seine Kompartimentalisierung in bestimmte Organellen dieser Zelle herbeiführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein rekombinantes DNA-Molekül erfindungsgemäß ein Vektor, gegebenenfalls mit einem Promotor, der die Expression einer Nukleinsäure, z.B. einer Nukleinsäure, die für eine erfindungsgemäßes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, steuert. Der Begriff "Vektor" wird dabei in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst jegliche intermediären Vehikel für eine Nukleinsäure, die es z.B. ermöglichen die Nukleinsäure in prokaryotische und/oder in eukaryotische Zellen einzubringen und gegebenenfalls in ein Genom zu integrieren. Solche Vektoren werden vorzugsweise in der Zelle repliziert und/oder exprimiert. Ein intermediäres Vehikel kann z.B. für den Gebrauch bei der Elektroporation, beim Mikroprojektilbeschuss, bei der liposomalen Verabreichung, beim Transfer mit Hilfe von Agrobakterien oder bei der Insertion über DNA- oder RNA-Viren angepasst sein. Vektoren umfassen Plasmide, Phagemide oder Virusgenome.

Die Nukleinsäuren, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können für eine Transfektion von Wirtszellen eingesetzt werden. Mit Nukleinsäuren ist dabei sowohl rekombinante DNA wie auch RNA gemeint. Rekombinante RNA kann durch in-vitro-Transkription von einer DNA-Matrize hergestellt werden. Sie kann des weiteren vor Applikation durch stabilisierende Sequenzen, Capping und Poly-Adenylierung modifiziert werden. Der Begriff „Wirtszelle“ betrifft erfindungsgemäß jede Zelle, die mit einer exogenen Nukleinsäure transformierbar oder transfizierbar ist. Der Begriff „Wirtszellen“ umfasst erfindungsgemäß prokaryontische (z.B. *E. coli*) oder eukaryontische (z.B. dendritische Zellen, B-Zellen, CHO-Zellen, COS-Zellen, K562-Zellen, Hefezellen und Insektenzellen). Besonders bevorzugt sind Säugerzellen wie Zellen aus Mensch, Maus, Hamster, Schwein, Ziege, Primaten. Die Zellen können aus einer Vielzahl von Gewebetypen abgeleitet sein und umfassen primäre Zellen und Zelllinien. Spezifische Beispiele umfassen Keratinozyten, periphere Blutleukozyten, Stammzellen des Knochenmarks und embryonale Stammzellen. In weiteren Ausführungsformen ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, Monozyt oder ein Makrophage. Eine Nukleinsäure kann in der Wirtszelle in einer einzigen oder in mehreren Kopien vorliegen und wird in einer Ausführungsform in der Wirtszelle exprimiert.

Der Begriff "Expression" wird erfindungsgemäß in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst die Produktion von RNA oder von RNA und Protein. Er umfasst auch eine teilweise Expression von Nukleinsäuren. Des weiteren kann die Expression transient

oder stabil erfolgen. Bevorzugte Expressionssysteme in Säugerzellen umfassen pcDNA3.1 und pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), die einen selektierbaren Marker enthalten wie ein Gen, das eine Resistenz gegenüber G418 verleiht (und somit eine Selektion stabil transfizierter Zelllinien ermöglicht) und die Enhancer-Promotor-Sequenzen von Cytomegalovirus (CMV).

In den Fällen der Erfindung, in denen ein HLA-Molekül ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon präsentiert, kann ein Expressionsvektor auch eine Nukleinsäuresequenz umfassen, das für das HLA-Molekül kodiert. Die Nukleinsäuresequenz, die für das HLA-Molekül kodiert, kann auf demselben Expressionsvektor wie die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, vorliegen oder beide Nukleinsäuren können auf verschiedenen Expressionsvektoren vorliegen. Im letzteren Fall können die beiden Expressionsvektoren in eine Zelle cotransfiziert werden. Falls eine Wirtszelle weder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon noch das HLA-Molekül exprimiert, werden beide dafür kodierenden Nukleinsäuren entweder auf demselben Expressionsvektor oder auf verschiedenen Expressionsvektoren in die Zelle transfiziert. Falls die Zelle bereits das HLA-Molekül exprimiert, kann nur die Nukleinsäuresequenz, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, in die Zelle transfiziert werden.

Erfindungsgemäß umfasst sind Kits zur Amplifikation einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert. Solche Kits umfassen beispielsweise ein Paar von Amplifikationsprimern, die an die Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. Die Primer umfassen vorzugsweise eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure und sind nicht-überlappend, um die Bildung von Primer-Dimeren zu vermeiden. Einer der Primer wird an einen Strang der Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, und der andere Primer wird an den komplementären Strang in einer Anordnung hybridisieren, die eine Amplifikation der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, erlaubt.

"Antisense"-Moleküle oder „Antisense“-Nukleinsäuren können zur Regulierung, insbesondere der Reduktion der Expression einer Nukleinsäure verwendet werden. Der Begriff "Antisense-Molekül" oder "Antisense-Nukleinsäure" betrifft erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, das ein Oligoribonukleotid, Oligodesoxyribonukleotid, modifiziertes

Oligoribonukleotid oder modifiziertes Oligodesoxyribonukleotid ist und das unter physiologischen Bedingungen an DNA, die ein bestimmtes Gen umfasst, oder mRNA dieses Gens hybridisiert, wodurch die Transkription dieses Gens und/oder die Translation dieser mRNA gehemmt wird. Ein "Antisense-Molekül" umfasst erfindungsgemäß auch ein

5 Konstrukt, das eine Nukleinsäure oder einen Teil davon in reverser Orientierung in Bezug auf ihren natürlichen Promotor enthält. Ein Antisense-Transkript einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann eine Duplex mit der natürlich vorkommenden mRNA, die das Enzym spezifiziert, eingehen und so eine Akkumulation von oder die Translation der mRNA in das aktive Enzym verhindern. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ribozymen zur

10 Inaktivierung einer Nukleinsäure. Bevorzugte erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotide weisen eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Ziel-Nukleinsäure auf und sind vorzugsweise vollständig zu der Ziel-Nukleinsäure oder einem Teil davon komplementär.

15 In bevorzugten Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer N-terminalen oder 5'-stromaufwärts gelegenen Stelle wie einer Translationsinitiations-, Transkriptionsinitiations- oder Promotorstelle. In weiteren Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer 3'-nicht-translatierten Region oder mRNA-Splicing-Stelle.

20 In einer Ausführungsform besteht ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid aus Ribonukleotiden, Desoxyribonukleotiden oder einer Kombination davon. Dabei sind das 5'-Ende eines Nukleotids und das 3'-Ende eines anderen Nukleotids durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verknüpft. Diese Oligonukleotide können in

25 herkömmlicher Weise synthetisiert oder rekombinant produziert werden.

In bevorzugten Ausführungsformen ist ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid ein "modifiziertes" Oligonukleotid. Dabei kann das Oligonukleotid, um beispielsweise seine Stabilität oder therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen, auf verschiedenste Art und Weise

30 modifiziert sein ohne dass seine Fähigkeit, an sein Ziel zu binden, beeinträchtigt wird. Der Begriff "modifiziertes Oligonukleotid" bedeutet erfindungsgemäß ein Oligonukleotid bei dem (i) mindestens zwei seiner Nukleotide durch eine synthetische Internukleosidbindung (d.h. eine Internukleosidbindung, die keine Phosphodiesterbindung ist) miteinander verknüpft sind und/oder (ii) eine chemische Gruppe kovalent mit dem Oligonukleotid verbunden ist, die

normalerweise nicht bei Nukleinsäuren auftritt. Bevorzugte synthetische Internukleosidbindungen sind Phosphorothioate, Alkylphosphonate, Phosphorodithioate, Phosphatester, Alkylphosphonothioate, Phosphoramidate, Carbamate, Carbonate, Phosphatriester, Acetamidate, Carboxymethylester und Peptide.

5

Der Begriff "modifiziertes Oligonukleotid" umfasst auch Oligonukleotide mit einer kovalent modifizierten Base und/oder Zucker. "Modifizierte Oligonukleotide" umfassen beispielsweise Oligonukleotide mit Zuckerresten, die kovalent an organische Gruppen mit einem geringen Molekulargewicht gebunden sind, die keine Hydroxylgruppe an der 3'-Position und keine Phosphatgruppe an der 5'-Position sind. Modifizierte Oligonukleotide können beispielsweise einen 2'-O-alkylierten Riboserest oder einen anderen Zucker anstelle von Ribose wie Arabinose umfassen.

10

Die erfindungsgemäß beschriebenen Proteine und Polypeptide sind vorzugsweise isoliert. Die Begriffe "isoliertes Protein" oder "isoliertes Polypeptid" bedeuten, dass das Protein oder Polypeptid von seiner natürlichen Umgebung getrennt ist. Ein isoliertes Protein oder Polypeptid kann in einem im wesentlichen aufgereinigten Zustand vorliegen. Der Begriff "im wesentlichen aufgereinigt" bedeutet, dass das Protein oder Polypeptid im wesentlichen frei von anderen Substanzen vorliegt, mit denen es in der Natur oder *in vivo* vorliegt.

20

Solche Proteine und Polypeptide dienen beispielsweise der Herstellung von Antikörpern und sind in einem immunologischen oder diagnostischen Assay oder als Therapeutika einsetzbar. Erfindungsgemäß beschriebene Proteine und Polypeptide können aus biologischen Proben wie Gewebe- oder Zellhomogenaten isoliert werden und können auch rekombinant in einer Vielzahl pro- oder eukaryontischer Expressionssysteme exprimiert werden.

25

„Derivate“ eines Proteins oder Polypeptids oder einer Aminosäuresequenz im Sinne dieser Erfindung umfassen Aminosäure-Insertionsvarianten, Aminosäure-Deletionsvarianten und/oder Aminosäure-Substitutionsvarianten.

30

Aminosäure-Insertionsvarianten umfassen amino- und/oder carboxyterminale Fusionen, sowie Insertionen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren in einer bestimmten Aminosäuresequenz. Bei Aminosäure-Sequenzvarianten mit einer Insertion werden ein oder mehrere Aminosäurereste in eine vorbestimmte Stelle in einer Aminosäuresequenz

eingbracht, obwohl eine zufällige Insertion mit geeignetem Screening des resultierenden Produkts auch möglich ist. Aminosäure-Deletionsvarianten sind durch das Entfernen von einer oder mehreren Aminosäuren aus der Sequenz charakterisiert. Aminosäure-Substitutionsvarianten zeichnen sich dadurch aus, dass wenigstens ein Rest in der Sequenz entfernt und ein anderer Rest an dessen Stelle eingefügt wird. Vorzugsweise befinden sich die Modifikationen an Positionen in der Aminosäuresequenz, die zwischen homologen Proteinen oder Polypeptiden nicht konserviert sind. Vorzugsweise werden Aminosäuren durch andere mit ähnlichen Eigenschaften ersetzt, wie Hydrophobizität, Hydrophilizität, Elektronegativität, Volumen der Seitenkette und ähnliches (konservative Substitution). Konservative Substitutionen betreffen beispielsweise den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, nachstehend in derselben Gruppe wie die substituierte Aminosäure aufgeführte Aminosäure:

1. kleine aliphatische, nicht-polare oder leicht-polare Reste: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. negativ geladene Reste und ihre Amide: Asn, Asp, Glu, Gln
3. positiv geladene Reste: His, Arg, Lys
4. große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
5. große aromatische Reste: Phe, Tyr, Trp.

Drei Reste sind aufgrund ihrer besonderen Rolle für die Proteinarchitektur in Klammern gesetzt. Gly ist der einzige Rest ohne eine Seitenkette und verleiht der Kette somit Flexibilität. Pro besitzt eine ungewöhnliche Geometrie, die die Kette stark einschränkt. Cys kann eine Disulfidbrücke bilden.

Die oben beschriebenen Aminosäure-Varianten können leicht mit Hilfe von bekannten Peptidsynthesetechniken wie z.B. durch „Solid Phase Synthesis“ (Merrifield, 1964) und ähnliche Verfahren oder durch rekombinante DNA-Manipulation hergestellt werden. Techniken, um Substitutionsmutationen an vorbestimmten Stellen in DNA einzubringen, die eine bekannte oder teilweise bekannte Sequenz besitzt, sind gut bekannt und umfassen z.B. M13-Mutagenese. Die Manipulation von DNA-Sequenzen zur Herstellung von Proteinen mit Substitutionen, Insertionen oder Deletionen ist z.B. in Sambrook et. al. (1989) ausführlich beschrieben.

„Derivate“ von Proteinen oder Polypeptiden umfassen erfindungsgemäß auch einzelne oder multiple Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen jeglicher Moleküle, die mit dem

Enzym assoziiert sind, wie Kohlenhydrate, Lipide und/oder Proteine oder Polypeptide. Ferner erstreckt sich der Begriff "Derivat" auch auf alle funktionellen chemischen Äquivalente der Proteine oder Polypeptide.

- 5 Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens weist erfindungsgemäß eine funktionelle Eigenschaft des Polypeptids auf, aus dem es abgeleitet sind. Solche funktionellen Eigenschaften umfassen die Interaktion mit Antikörpern, die Interaktion mit anderen Polypeptiden oder Proteinen, die selektive Bindung von Nukleinsäuren und eine enzymatische Aktivität. Eine bedeutende Eigenschaft ist die Fähigkeit, einen Komplex mit
- 10 HLA einzugehen und gegebenenfalls eine Immunreaktion zu erzeugen. Diese Immunreaktion kann auf Stimulation von cytotoxischen oder Helfer T-Zellen beruhen. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßer Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 aufeinanderfolgenden Aminosäuren aus
- 15 dem Tumor-assoziierten Antigen.

- Ein Teil oder ein Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, betrifft erfindungsgemäß den Teil der Nukleinsäure, der zumindest für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert und/oder für einen Teil oder ein Fragment des Tumor-assoziierten
- 20 Antigens wie vorstehend definiert kodiert.

- Die Isolierung und Identifizierung von Genen, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, ermöglicht auch die Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression von einem oder mehreren Tumor-assoziierten Antigenen auszeichnet. Diese Verfahren umfassen die
- 25 Bestimmung einer oder mehrerer Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, und/oder die Bestimmung der kodierten Tumor-assoziierten Antigene und/oder von davon abgeleiteten Peptiden. Eine Bestimmung der Nukleinsäure kann in herkömmlicher Weise erfolgen, einschließlich durch Polymerase-Kettenreaktion oder Hybridisierung mit einer markierten Sonde. Eine Bestimmung von Tumor-assoziierten Antigenen oder davon
- 30 abgeleiteten Peptiden kann durch ein Screening von Patienten-Antiseren in Bezug auf eine Erkennung des Antigens und/oder der Peptide erfolgen. Sie kann auch erfolgen durch ein Screening von T-Zellen des Patienten auf Spezifität für das entsprechende tumor-assoziierte Antigen.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch die Isolierung von Proteinen, die an hier beschriebene Tumor-assoziierte Antigene binden, einschließlich Antikörper und zelluläre Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene.

5 Erfindungsgemäß werden auch in bestimmten Ausführungsformen "dominant negative" Polypeptide bereitgestellt, die von Tumor-assoziierten Antigenen abgeleitet sind. Ein dominant negatives Polypeptid ist eine inaktive Variante eines Proteins, die durch Interaktion mit der zellulären Maschinerie ein aktives Protein von seiner Interaktion mit der zellulären Maschinerie verdrängt oder mit dem aktiven Protein kompetitiert, wodurch die Wirkung des
10 aktiven Proteins verringert wird. Zum Beispiel kann ein dominant negativer Rezeptor, der einen Liganden bindet, jedoch kein Signal in Reaktion auf die Bindung des Liganden erzeugt, die biologische Wirkung des Liganden verringern. In ähnlicher Weise kann eine dominant negative katalytisch-inaktive Kinase, die normalerweise mit Zielproteinen interagiert, jedoch die Zielproteine nicht phosphoryliert, die Phosphorylierung der Zielproteine in Reaktion auf
15 ein zelluläres Signal verringern. In ähnlicher Weise kann ein dominant negativer Transkriptionsfaktor, der an eine Promotorstelle in der Kontrollregion eines Gens bindet, jedoch die Transkription des Gens nicht erhöht, die Wirkung eines normalen Transkriptionsfaktors durch die Besetzung von Promotorbindestellen ohne eine Erhöhung der Transkription verringern.

20

Das Ergebnis der Expression eines dominant negativen Polypeptids in einer Zelle ist eine Verringerung der Funktion aktiver Proteine. Der Fachmann kann dominant negative Varianten eines Proteins beispielsweise durch herkömmliche Mutageneseverfahren und
Bewerten der dominant negativen Wirkung des Varianten-Polypeptids herstellen.

25

Erfindungsgemäß umfasst sind auch Stoffe wie Polypeptide, die an Tumor-assoziierte Antigene binden. Solche Bindestoffe können z.B. in Screening-Assays für einen Nachweis von Tumor-assoziierten Antigenen und Komplexen von Tumor-assoziierten Antigenen mit ihren Bindepartnern sowie bei einer Aufreinigung der Tumor-assoziierten Antigene und von
30 Komplexen davon mit ihren Bindepartnern Verwendung finden. Solche Stoffe können auch für eine Hemmung der Aktivität Tumor-assoziiierter Antigene beispielsweise durch Bindung an solche Antigene Verwendung finden.

Erfindungsgemäß umfasst sind daher Bindestoffe wie z.B. Antikörper oder Antikörperfragmente, die die Fähigkeit aufweisen, selektiv an Tumor-assoziierte Antigene zu binden. Antikörper umfassen polyklonale und monoklonale Antikörper, die in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

5

Es ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil eines Antikörpermoleküls, das Paratop, an der Bindung des Antikörpers an sein Epitop beteiligt ist (vgl. Clark, W.R. (1986), *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), *Essential Immunology*, 7. Auflage, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Die pFc'- und Fc-Regionen sind z.B. Effektoren der Komplementkaskade, sind jedoch nicht an der Antigenbindung beteiligt. Ein Antikörper, von dem die pFc'-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die pFc'-Region hergestellt wurde, bezeichnet als F(ab')₂-Fragment, trägt beide Antigenbindestellen eines vollständigen Antikörpers. In ähnlicher Weise trägt ein Antikörper, von dem die Fc-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die Fc-Region hergestellt wurde, bezeichnet als Fab-Fragment, eine Antigenbindestelle eines intakten Antikörpermoleküls. Des weiteren bestehen Fab-Fragmente aus einer kovalent gebundenen leichten Kette eines Antikörpers und einem Teil der schweren Kette des Antikörpers, bezeichnet als Fd. Die Fd-Fragmente sind die Haupt-Determinanten der Antikörper-Spezifität (ein einzelnes Fd-Fragment kann mit bis zu zehn verschiedenen leichten Ketten assoziiert werden, ohne die Spezifität des Antikörpers zu verändern) und Fd-Fragmente behalten bei einer Isolierung die Fähigkeit, an ein Epitop zu binden.

Innerhalb des Antigen-bindenden Teils eines Antikörpers befinden sich komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs), die direkt mit dem Epitop des Antigens wechselwirken, und Gerüstregionen (FRs), die die Tertiärstruktur des Paratops aufrechterhalten. Sowohl in dem Fd-Fragment der schweren Kette als auch in der leichten Kette von IgG-Immunglobulinen befinden sich vier Gerüstregionen (FR1 bis FR4), die jeweils durch drei komplementaritätsbestimmende Regionen (CDR1 bis CDR3) getrennt sind. Die CDRs und insbesondere die CDR3-Regionen und noch mehr die CDR3-Region der schweren Kette sind größtenteils für die Antikörper-Spezifität verantwortlich.

Man weiß, dass die Nicht-CDR-Regionen eines Säuger-Antikörpers durch ähnliche Regionen von Antikörpern mit der gleichen oder einer anderen Spezifität ersetzt werden können, wobei die Spezifität für das Epitop des ursprünglichen Antikörpers erhalten bleibt. Dies ermöglichte

die Entwicklung sogenannter "humanisierter" Antikörper, bei denen nicht-menschliche CDRs kovalent mit menschlichen FR- und/oder Fc/pFc'-Regionen für die Herstellung eines funktionellen Antikörpers verbunden sind.

- 5 Zum Beispiel beschreibt die WO 92/04381 die Herstellung und Verwendung von humanisierten RSV-Antikörpern aus Maus, bei denen mindestens ein Teil der FR-Regionen aus Maus durch FR-Regionen eines menschlichen Ursprungs ersetzt wurden. Solche Antikörper, einschließlich Fragmente intakter Antikörper mit einer Antigen-Bindefähigkeit werden oft als "chimäre" Antikörper bezeichnet.

10

Erfindungsgemäß werden auch $F(ab')_2$ -, Fab-, Fv- und Fd-Fragmente von Antikörpern, chimäre Antikörper, bei denen die Fc- und/oder FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre $F(ab')_2$ -Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre Fab-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, und chimäre Fd-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, bereitgestellt. Erfindungsgemäß umfasst sind auch sogenannte einzelkettige Antikörper.

15

20

25

30

Erfindungsgemäß umfasst sind auch Polypeptide, die spezifisch an Tumor-assoziierte Antigene binden. Beispielsweise können solche Polypeptid-Bindestoffe durch degenerierte Peptid-Bibliotheken bereitgestellt werden, die einfach in Lösung in einer immobilisierten Form oder als Phagen-Display-Bibliotheken hergestellt werden können. Kombinatorische Bibliotheken aus Peptiden mit einer oder mehreren Aminosäuren können ebenfalls hergestellt werden. Ferner können Bibliotheken aus Peptiden und nicht-peptidischen synthetischen Resten hergestellt werden.

Phagen-Display kann besonders wirksam bei der Identifizierung erfindungsgemäßer Bindepeptide sein. Dabei wird beispielsweise eine Phagen-Bibliothek (durch Verwendung beispielsweise des m13-, fd- oder lambda-Phagen) hergestellt, die Inserts einer Länge von 4

bis etwa 80 Aminosäureresten präsentiert. Es werden sodann Phagen ausgewählt, die Inserte tragen, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Dieser Prozess kann über mehrere Zyklen einer Rückselektion von Phagen wiederholt werden, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Wiederholte Runden führen zu einer Anreicherung von Phagen, die bestimmte Sequenzen tragen. Es kann eine Analyse von DNA-Sequenzen erfolgen, um die Sequenzen der exprimierten Polypeptide zu identifizieren. Der kleinste lineare Anteil der Sequenz, der an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, kann bestimmt werden. Das "two-hybrid-System" aus Hefe kann auch für die Identifizierung von Polypeptiden eingesetzt werden, die an ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Erfindungsgemäß beschriebene Tumor-assoziierte Antigene oder Fragmente davon können für ein Screening von Peptid-Bibliotheken, einschließlich Phagen-Display-Bibliotheken, eingesetzt werden, um Peptid-Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene zu identifizieren und selektieren. Solche Moleküle können beispielsweise für Screening-Assays, Aufreinigungsprotokolle, für eine Interferenz mit der Funktion des Tumor-assoziierten Antigens und für andere Zwecke, die dem Fachmann bekannt sind, verwendet werden.

Die vorstehend beschriebenen Antikörper und andere Bindemoleküle können beispielsweise für die Identifizierung von Gewebe verwendet werden, das ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert. Antikörper können auch an spezifische diagnostische Stoffe für eine Darstellung von Zellen und Geweben gekoppelt werden, die Tumor-assoziierte Antigene exprimieren. Sie können ferner an therapeutisch nützliche Stoffe gekoppelt werden. Diagnostische Stoffe umfassen in nicht begrenzender Weise Bariumsulfat, Iocetaminsäure, Iopansäure, Calcium-Ipodat, Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Diatrizoat, Metrizamid, Natrium-Tyropanoat und Radiodiagnostika, einschließlich Positronen-Emitter wie Fluorin-18 und Carbon-11, gamma-Emitter wie Iodin-123, Technitium-99m, Iod-131 und Indium-111, Nuklide für magnetische Kernresonanz wie Fluorin und Gadolinium. Der Begriff "therapeutisch nützlicher Stoff" meint erfindungsgemäß jedes therapeutische Molekül, das wunschgemäß selektiv zu einer Zelle geführt wird, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene exprimiert, einschließlich Antikrebsmittel, mit radioaktivem Iod versehene Verbindungen, Toxine, cytostatische oder cytolytische Arzneistoffe, usw. Antikrebsmittel umfassen beispielsweise Aminoglutethimid, Azathioprin, Bleomycinsulfat, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabidin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubin, Doxorubicin, Taxol, Etoposid, Fluoruracil, Interferon- α , Lomustin, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitotan, Procarbazin-HCl, Thioguanin, Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat.

Weitere Antikrebsmittel sind beispielsweise in Goodman und Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. Auflage, 1990, McGraw-Hill, Inc., insbesondere Kapitel 52 (Antineoplastic Agents (Paul Calabresi und Bruce A. Chabner) beschrieben. Toxine können Proteine wie Pokeweed-antivirales Protein, Cholera-toxin, Pertussistoxin, Ricin, Gelonin, Abrin, Diphtherie-Exotoxin oder *Pseudomonas*-Exotoxin sein. Toxinreste können auch Hochenergie-emitierende Radionuklide wie Kobalt-60 sein.

Der Begriff "Patient" bedeutet erfindungsgemäß Mensch, nicht menschlicher Primat oder ein anderes Tier, insbesondere Säugetier wie Kuh, Pferd, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze oder Nagetier wie Maus und Ratte. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

Der Begriff "Erkrankung" betrifft erfindungsgemäß jeden pathologischen Zustand, bei dem Tumor-assoziierte Antigene exprimiert oder abnormal exprimiert werden. „Abnormale Expression“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Expression gegenüber dem Zustand bei einem gesunden Individuum verändert, vorzugsweise erhöht ist. Eine Erhöhung der Expression betrifft eine Erhöhung um mindestens 10%, insbesondere mindestens 20%, mindestens 50% oder mindestens 100%. In einer Ausführungsform wird das Tumor-assoziierte Antigen nur in Gewebe eines erkrankten Individuums exprimiert, während die Expression bei einem gesunden Individuum reprimiert ist. Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist Krebs, insbesondere Seminome, Melanome, Teratome, Gliome, Kolorektal-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, und Lungenkrebs.

Eine biologische Probe kann erfindungsgemäß eine Gewebe- und/oder zelluläre Probe sein und kann für eine Verwendung in den verschiedenen, hier beschriebenen Verfahren in herkömmlicher Weise gewonnen werden, wie durch Gewebebiopsie, einschließlich Stanzbiopsie, und Entnahme von Blut, Bronchialaspirat, Urin, Fäces oder anderen Körperflüssigkeiten.

Der Begriff "immunreaktive Zelle" bedeutet erfindungsgemäß eine Zelle, die in eine Immunzelle (wie B-Zelle, T-Helferzelle oder cytolytische T-Zelle) bei geeigneter Stimulierung reifen kann. Immunreaktive Zellen umfassen CD34⁺ hämatopoietische Stammzellen, unreife und reife T-Zellen sowie unreife und reife B-Zellen. Falls die Herstellung cytolytischer oder Helfer T-Zellen, die ein Tumor-assoziiertes Antigen erkennen,

gewünscht ist, wird die immunreaktive Zelle mit einer Zelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert, unter Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Produktion, Differenzierung und/oder Selektion von cytolytischen sowie Helfer T-Zellen begünstigen. Die Differenzierung von T-Zell-Vorläufern in eine cytolytische T-Zelle bei einer Exposition
 5 gegenüber einem Antigen ist ähnlich zur klonalen Selektion des Immunsystems.

Manche therapeutische Verfahren beruhen auf einer Reaktion des Immunsystems eines Patienten, die zu einer Lyse Antigen-präsentierender Zellen führt, wie Krebszellen, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene präsentieren. Dabei werden beispielsweise autologe
 10 cytotoxische T-Lymphozyten, die für einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül spezifisch sind, an einen Patienten mit einer Zellabnormalie verabreicht. Die Produktion solcher cytotoxischer T-Lymphozyten *in vitro* ist bekannt. Ein Beispiel für ein Verfahren zur Differenzierung von T-Zellen findet sich in der WO-A-9633265. Im Allgemeinen wird eine Probe mit Zellen wie Blutzellen aus dem Patienten
 15 entnommen und die Zellen werden mit einer Zelle in Kontakt gebracht, die den Komplex präsentiert und eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten auslösen kann (z.B. dendritische Zellen). Die Zielzelle kann eine transfizierte Zelle wie eine COS-Zelle sein. Diese transfizierten Zellen präsentieren den gewünschten Komplex auf ihrer Oberfläche und stimulieren bei einer Kontaktierung mit cytotoxischen T-Lymphozyten deren Vermehrung.
 20 Die klonal expandierten autologen cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an den Patienten verabreicht.

Bei einem anderen Verfahren zur Selektion Antigen-spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten werden fluorogene Tetramere von MHC-Klasse I-Molekül/Peptid-Komplexen
 25 für einen Nachweis spezifischer Klone von cytotoxischen T-Lymphozyten verwendet (Altman et al., *Science* 274:94-96, 1996; Dunbar et al., *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998). Lösliche MHC-Klasse I-Moleküle werden *in vitro* in Gegenwart von β_2 -Mikroglobulin und eines Peptid-Antigens, das an das Klasse I-Molekül bindet, gefaltet. Nach Aufreinigung der MHC/Peptid-Komplexe werden diese mit Biotin markiert. Tetramere werden durch Mischen
 30 der biotinylierten Peptid-MHC-Komplexe mit markiertem Avidin (z.B. Phycoerythrin) bei einem molaren Verhältnis von 4:1 gebildet. Tetramere werden sodann mit cytotoxischen T-Lymphozyten wie peripherem Blut oder Lymphknoten in Kontakt gebracht. Die Tetramere binden an cytotoxische T-Lymphozyten, die den Peptid-Antigen/MHC-Klasse I-Komplex erkennen. Zellen, die an die Tetramere gebunden werden, können durch Fluoreszenz-

gesteuerte Zellsortierung für eine Isolierung reaktiver cytotoxischer T-Lymphozyten sortiert werden. Die isolierten cytotoxischen T-Lymphozyten können sodann *in vitro* vermehrt werden.

- 5 Bei einem therapeutischen Verfahren, das als adoptiver Transfer bezeichnet wird (Greenberg, *J. Immunol.* 136(5):1917, 1986; Riddel et al., *Science* 257:238, 1992; Lynch et al., *Eur. J. Immunol.* 21:1403-1410, 1991; Kast et al., *Cell* 59:603-614, 1989), werden Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen) mit cytotoxischen T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten kombiniert, was zu einer Vermehrung
- 10 spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten führt. Die vermehrten cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an einen Patienten mit einer zellulären Abnormalie verabreicht, die sich durch bestimmte abnormale Zellen auszeichnet, die den spezifischen Komplex präsentieren. Die cytotoxischen T-Lymphozyten lysieren sodann die abnormalen Zellen, wodurch eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird.
- 15 Oft lassen sich aus dem T-Zell-Repertoire eines Patienten lediglich niedrig-affine T-Zellen gegen einen solchen spezifischen Komplex vermehren, da die hochaffinen durch Toleranzentwicklung ausgelöscht worden sind. Eine Alternative kann hier ein Transfer des T-Zell-Rezeptors selbst sein. Hierfür werden ebenfalls Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen) mit cytotoxischen T-Lymphozyten von Gesunden
- 20 kombiniert. Dies führt zu einer Vermehrung hochaffiner spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten, wenn der Spender mit dem spezifischen Komplex bisher keinen Kontakt hatte. Der hochaffine T-Zell-Rezeptor aus diesen vermehrten spezifischen T-Lymphozyten wird kloniert und kann durch Gentransfer z.B. mit retroviralen Vektoren beliebig in T-Zellen von anderen Patienten transduziert werden. Adoptiver Transfer erfolgt dann mit diesen genetisch
- 25 veränderten T-Lymphozyten (Stanislawski et al., *Nat Immunol.* 2:962-70, 2001; Kessels et al., *Nat Immunol.* 2:957-61, 2001).

Die vorstehenden therapeutischen Aspekte gehen davon aus, dass zumindest manche der abnormalen Zellen des Patienten einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und

30 einem HLA-Molekül präsentieren. Eine Identifizierung solcher Zellen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Sobald Zellen, die den Komplex präsentieren, identifiziert wurden, können sie mit einer Probe aus dem Patienten, die cytotoxische T-Lymphozyten enthält, kombiniert werden. Falls die Zellen, die den Komplex präsentieren, durch die cytotoxischen

T-Lymphozyten lysiert werden, kann angenommen werden, dass ein Tumor-assoziiertes Antigen präsentiert wird.

- Der adoptive Transfer ist nicht die einzige Therapieform, die erfindungsgemäß anwendbar ist.
- 5 Cytotoxische T-Lymphozyten können auch *in vivo* in an sich bekannter Weise erzeugt werden. Bei einem Verfahren werden nicht-proliferative Zellen verwendet, die den Komplex exprimieren. Die Zellen, die dabei verwendet werden, werden diejenigen sein, die normalerweise den Komplex exprimieren, wie bestrahlte Tumorzellen oder Zellen, die mit einem oder beiden Genen transfiziert wurden, die für eine Präsentation des Komplexes
- 10 notwendig sind (d.h. das Antigene Peptid und das präsentierende HLA-Molekül). Verschiedene Zelltypen können eingesetzt werden. Des weiteren können Vektoren verwendet werden, die eines oder beide der interessierenden Gene tragen. Virale oder bakterielle Vektoren sind besonders bevorzugt. Zum Beispiel können Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodieren, funktionell mit Promotor- und
- 15 Enhancersequenzen verknüpft werden, die eine Expression des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon in bestimmten Geweben oder Zelltypen steuern. Die Nukleinsäure kann in einen Expressionsvektor eingebaut werden. Expressionsvektoren können nicht-modifizierte extrachromosomale Nukleinsäuren, Plasmide oder virale Genome sein, in die eine Insertion exogener Nukleinsäuren möglich ist. Nukleinsäuren, die für ein
- 20 Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können auch in ein retrovirales Genom inseriert werden, wodurch die Integration der Nukleinsäure in das Genom des Zielgewebes oder der Zielzelle ermöglicht wird. Bei diesen Systemen trägt ein Mikroorganismus wie Vacciniavirus, Poxvirus, Herpes simplex-Virus, Retrovirus oder Adenovirus das interessierende Gen und "infiziert" de facto Wirtszellen. Eine weitere bevorzugte Form ist die Einbringung des tumor-assoziierten Antigenes in Form von rekombinanter RNA. Diese kann z.B. durch liposomalen
- 25 Transfer oder durch Elektroporation in Zellen eingebracht werden. Die resultierenden Zellen präsentieren den interessierenden Komplex und werden von autologen cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt, die sich sodann vermehren.
- 30 Eine ähnliche Wirkung kann durch Kombination des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon mit einem Adjuvans erreicht werden, um einen Einbau in Antigen-präsentierende Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Das tumor-assoziierte Antigen oder ein Fragment davon können als Protein, als DNA (z.B. innerhalb eines Vektors) oder als RNA repräsentiert sein. Das Tumor-assoziierte Antigen wird prozessiert, um einen Peptidpartner

für das HLA-Molekül zu ergeben, während ein Fragment davon präsentiert werden kann, ohne dass eine weitere Prozessierung erforderlich ist. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn diese and HLA-Moleküle binden können. Verabreichungsformen, bei denen das Gesamt-Antigen *in vivo* von einer Dendritischen Zelle prozessiert wird, sind bevorzugt, da hier auch Helfer T-Zell-Antworten entstehen können. Eine effektive Immunantwort benötigt diese (Ossendorp et al, *Immunol Lett.* 74:75-9, 2000; Ossendorp et al, *J. Exp. Med.* 187:693-702, 1998). Im allgemeinen kann eine wirksame Menge des Tumor-assoziierten Antigens an einen Patienten z.B. durch eine intradermale Injektion verabreicht werden. Die Injektion kann aber auch intranodal in einen Lymphknoten erfolgen (Maloy et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3299-303, 2001). Sie kann auch in Kombination mit Reagenzien erfolgen, die eine Aufnahme in Dendritische Zellen erleichtern. Eine *in vivo* Bevorzugte Tumor-assoziierte Antigene umfassen diejenigen, die mit allogeenen Krebs-Antiseren oder mit T-Zellen vieler Krebs-Patienten reagieren. Von besonderem Interesse sind aber auch solche, gegen die keine spontanen Immunantworten vorbestehen. Gegen diese können nachweislich Immunantworten induziert werden, die Tumoren lysieren können (Keogh et al, *J Immunol.* 167:787-96, 2001; Appella et al, *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1:177-84, 1995; Wentworth et al, *Mol Immunol.* 32:603-12, 1995).

Die erfindungsgemäß beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch als Vaccinen für die Immunisierung eingesetzt werden. Die Begriffe "Immunisierung" oder "Vaccinierung" bedeuten erfindungsgemäß eine Erhöhung oder Aktivierung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen. Tiermodelle können für ein Testen einer immunisierenden Wirkung gegenüber Krebs durch Verwendung eines Tumor-assoziierten Antigens oder einer dafür kodierenden Nukleinsäure eingesetzt werden. Zum Beispiel können menschliche Krebszellen in eine Maus für die Schaffung eines Tumors eingebracht werden und eine oder mehrere Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können verabreicht werden. Die Wirkung auf die Krebszellen (beispielsweise Verringerung der Tumorgroße) kann als Maß für die Wirksamkeit einer Immunisierung durch die Nukleinsäure gemessen werden.

Als Teil der Zusammensetzung für eine Immunisierung werden eines oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene oder stimulierende Fragmente davon mit einem oder mehreren Adjuvanzen für eine Induktion einer Immunreaktion oder eine Erhöhung einer Immunreaktion verabreicht. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die in das Antigen eingebaut

oder gemeinsam mit diesem verabreicht wird und die Immunreaktion verstärkt. Adjuvanzen können die Immunreaktion durch Bereitstellen eines Antigen-Reservoirs (extrazellulär oder in Makrophagen), Aktivierung von Makrophagen und Stimulierung bestimmter Lymphozyten verstärken. Adjuvanzen sind bekannt und umfassen in nicht begrenzender Weise

5 Monophosphoryl-Lipid-A (MPL, SmithKline Beecham), Saponine wie QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 und QS-L1 (So et al., Mol. Cells 7:178-186, 1997), unvollständiges Freundsches Adjuvans, vollständiges Freundsches Adjuvans, Vitamin E, Montanid, Alaun, CpG-Oligonukleotide (vgl. Kreig et al., Nature 374:546-9, 1995) und verschiedene Wasser-in-Öl-Emulsionen, die aus biologisch

10 abbaubaren Ölen wie Squalen und/oder Tocopherol hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Peptide in einer Mischung mit DQS21/MPL verabreicht. Das Verhältnis von DQS21 zu MPL beträgt typischerweise etwa 1:10 bis 10:1, vorzugsweise etwa 1:5 bis 5:1 und insbesondere etwa 1:1. Für eine Verabreichung an den Menschen sind DQS21 und MPL typischerweise in einer Vaccine-Formulierung in einem Bereich von etwa 1 µg bis etwa 100

15 µg vorhanden.

Andere Stoffe, die eine Immunreaktion des Patienten stimulieren, können auch verabreicht werden. Zum Beispiel sind Cytokine bei einer Vaccinierung aufgrund ihrer regulatorischen Eigenschaften auf Lymphozyten verwendbar. Solche Cytokine umfassen z.B. Interleukin-12

20 (IL-12), von dem gezeigt wurde, dass es die schützenden Wirkungen von Vaccinen verstärkt (vgl. *Science* 268:1432-1434, 1995), GM-CSF und IL-18.

Es gibt eine Reihe von Verbindungen, die eine Immunreaktion verstärken und die daher bei einer Vaccinierung eingesetzt werden können. Diese umfassen co-stimulierende Moleküle, die in Form von Proteinen oder Nukleinsäuren bereitgestellt werden. Solche co-

25 stimulierenden Moleküle sind beispielsweise B7-1 und B7-2 (CD80 bzw. CD86), die auf dendritischen Zellen (DC) exprimiert werden und mit dem auf den T-Zellen exprimierten CD28-Molekül interagieren. Diese Interaktion stellt eine Co-Stimulierung (Signal 2) für eine Antigen/MHC/TCR-stimulierte (Signal 1) T-Zelle bereit, wodurch die Vermehrung der T-

30 Zelle und die Effektorfunktion verstärkt wird. B7 interagiert auch mit CTLA4 (CD152) auf T-Zellen und Untersuchungen, die CTLA4- und B7-Liganden einbeziehen, zeigen, dass die B7-CTLA4-Interaktion eine Antitumor-Immunität und CTL-Vermehrung verstärken kann (Zheng, P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(11):6284-6289 (1998)).

B7 wird typischerweise nicht auf Tumorzellen exprimiert, so dass diese keine wirksamen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) für T-Zellen sind. Eine Induktion der B7-Expression würde ermöglichen, dass Tumorzellen wirksamer eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine Effektorfunktion stimulieren. Eine Co-Stimulierung durch eine Kombination von B7/IL-6/IL-12 zeigte eine Induktion des IFN-gamma- und Th1-Cytokin-Profils in einer T-Zell-Population, was zu einer weiter verstärkten T-Zell-Aktivität führt (Gajewski et al., *J. Immunol.* 154:5637-5648 (1995)).

Eine vollständige Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine vollständige Effektorfunktion erfordert eine Mitwirkung von T-Helferzellen durch die Interaktion zwischen dem CD40-Liganden auf den T-Helferzellen und dem CD40-Molekül, das von dendritischen Zellen exprimiert wird (Ridge et al., *Nature* 393:474 (1998), Bennett et al., *Nature* 393:478 (1998), Schönberger et al., *Nature* 393:480 (1998)). Der Mechanismus dieses co-stimulierenden Signals betrifft wahrscheinlich die Steigerung der B7- und assoziierten IL-6/IL-12-Produktion durch die dendritischen Zellen (Antigen-präsentierenden Zellen). Die CD40-CD40L-Interaktion komplementiert so die Interaktionen des Signals 1 (Antigen/MHC-TCR) und des Signals 2 (B7-CD28).

Die Verwendung von anti-CD40-Antikörpern für eine Stimulierung von dendritischen Zellen würde erwartungsgemäß direkt eine Reaktion gegenüber Tumor-Antigenen verstärken, die normalerweise außerhalb des Bereichs einer entzündlichen Reaktion liegen oder von nicht-professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Tumorzellen) präsentiert werden. In diesen Situationen werden T-Helfer- und B7-co-stimulierende Signale nicht bereitgestellt. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit Therapien verwendet werden, die auf Antigen-gepulsten dendritischen Zellen basieren, oder in Situationen, bei denen T-Helfer-Epitope nicht in bekannten TRA-Vorläufern definiert wurden.

Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Peptiden. Eine Verabreichung von Polypeptiden und Peptiden kann in an sich bekannter Weise erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung von Nukleinsäuren durch *ex vivo*-Verfahren, d.h. durch Entfernung von Zellen aus einem Patienten, genetische Veränderung der Zellen, um ein Tumor-assoziiertes Antigen einzubauen, und Wiedereinbringung der veränderten Zellen in den Patienten. Dies umfasst im Allgemeinen das Einbringen einer funktionellen Kopie eines Gens in die Zellen eines Patienten *in vitro* und die

Rückführung der genetisch veränderten Zellen in den Patienten. Die funktionelle Kopie des Gens steht unter funktioneller Kontrolle von regulatorischen Elementen, die eine Expression des Gens in den genetisch veränderten Zellen erlauben. Transfektions- und Transduktionsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren *in vivo* durch die Verwendung von Vektoren wie Viren und zielgesteuerten Liposomen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein viraler Vektor für die Verabreichung einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Poxviren, einschließlich Vacciniavirus und attenuierten Poxviren, Semliki-Forest-Virus, Retroviren, Sindbis-Virus und Ty-Virus-ähnlichen Partikeln. Besonders bevorzugt sind Adenoviren und Retroviren. Die Retroviren sind üblicherweise replikationsdefizient (d.h. sie sind unfähig, infektiöse Partikel zu erzeugen).

Verschiedene Verfahren können eingesetzt werden, um erfindungsgemäß Nukleinsäuren in Zellen *in vitro* oder *in vivo* einzubringen. Solche Verfahren umfassen die Transfektion von Nukleinsäure- CaPO_4 -Präzipitaten, die Transfektion von Nukleinsäuren, die mit DEAE assoziiert sind, die Transfektion oder Infektion mit den vorstehenden Viren, die die interessierenden Nukleinsäuren tragen, die Liposomen-vermittelte Transfektion und ähnliches. In bestimmten Ausführungsformen ist eine Steuerung der Nukleinsäure an bestimmte Zellen bevorzugt. In solchen Ausführungsformen kann ein Träger, der für die Verabreichung einer Nukleinsäure an eine Zelle (z.B. ein Retrovirus oder ein Liposom) eingesetzt wird, ein gebundenes Zielsteuerungsmolekül aufweisen. Zum Beispiel kann ein Molekül wie ein Antikörper, der für ein Oberflächenmembran-Protein auf der Zielzelle spezifisch ist, oder ein Ligand für einen Rezeptor auf der Zielzelle in den Nukleinsäureträger eingebaut oder daran gebunden werden. Bevorzugte Antikörper umfassen Antikörper, die selektiv ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Falls eine Verabreichung einer Nukleinsäure durch Liposomen erwünscht ist, können Proteine, die an ein Oberflächenmembran-Protein binden, das mit der Endozytose assoziiert ist, in die Liposomenformulierung eingebaut werden, um eine Zielsteuerung und/oder Aufnahme zu ermöglichen. Solche Proteine umfassen Kapsid-Proteine oder Fragmente davon, die für einen bestimmten Zelltyp spezifisch sind, Antikörper gegen Proteine, die internalisiert werden, Proteine, die eine intrazelluläre Stelle ansteuern und ähnliches.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in pharmazeutisch verträglichen Zubereitungen verabreicht werden. Solche Zubereitungen können gewöhnlich pharmazeutisch verträgliche Konzentrationen von Salzen, Pufferstoffen, Konservierungsstoffen, Trägern, ergänzenden immunitätssteigernden Stoffen wie Adjuvantien, CpG und Cytokine und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Wirkstoffe können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, einschließlich durch Injektion oder durch Infusion. Die Verabreichung kann beispielsweise oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder transdermal erfolgen. Eine therapeutische Verabreichung von Antikörpern erfolgt vorzugsweise durch ein Lungenaerosol. Die Verabreichung von Antisense-Nukleinsäuren erfolgt vorzugsweise durch langsame intravenöse Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden in wirksamen Mengen verabreicht. Eine "wirksame Menge" betrifft die Menge, die alleine oder zusammen mit weiteren Dosen eine gewünschte Reaktion oder eine gewünschte Wirkung erzielt. Im Fall einer Behandlung einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, der sich durch die Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet, betrifft die gewünschte Reaktion die Hemmung des Krankheitsverlaufs. Dies umfasst die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und insbesondere eine Unterbrechung des Fortschreitens der Erkrankung. Die gewünschte Reaktion bei einer Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands kann auch die Verzögerung des Ausbruchs oder eine Verhinderung des Ausbruchs der Krankheit oder des Zustands sein.

Eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird von dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, den individuellen Parametern des Patienten, einschließlich Alter, physiologischer Zustand, Größe und Gewicht, der Dauer der Behandlung, der Art einer begleitenden Therapie (falls vorhanden), dem spezifischen Verabreichungsweg und ähnlichen Faktoren abhängen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise steril und enthalten eine wirksame Menge der therapeutisch wirksamen Substanz für die Erzeugung der gewünschten Reaktion oder der gewünschten Wirkung.

- 5 Die Dosen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die verabreicht werden, können von verschiedenen Parametern wie der Verabreichungsart, dem Zustand des Patienten, dem gewünschten Verabreichungszeitraum, usw. abhängen. Für den Fall, dass eine Reaktion bei einem Patienten bei einer anfänglichen Dosis unzureichend ist, können höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen, die durch einen anderen, stärker lokalisierten Verabreichungsweg
10 erzielt werden) eingesetzt werden.

- Im Allgemeinen werden für eine Behandlung oder für eine Erzeugung oder Erhöhung einer Immunreaktion Dosen des Tumor-assoziierten Antigens von 1 ng bis 1 mg, vorzugsweise von 10 ng bis 100 µg formuliert und verabreicht. Falls die Verabreichung von Nukleinsäuren
15 (DNA sowie RNA), die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, erwünscht ist, werden Dosen von 1 ng bis 0,1 mg formuliert und verabreicht.

- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im Allgemeinen in pharmazeutisch verträglichen Mengen und in pharmazeutisch verträglichen
20 Zusammensetzungen verabreicht. Der Begriff "pharmazeutisch verträglich" betrifft ein nicht-toxisches Material, das nicht mit der Wirkung des aktiven Bestandteils der pharmazeutischen Zusammensetzung wechselwirkt. Solche Zubereitungen können gewöhnlich Salze, Pufferstoffe, Konservierungsstoffe, Träger und gegebenenfalls andere therapeutische
25 Wirkstoffe enthalten. Bei einer Verwendung in der Medizin sollten die Salze pharmazeutisch verträglich sein. Nicht-pharmazeutisch verträgliche Salze können jedoch für die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden und sind erfindungsgemäß umfasst. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen in nicht begrenzender Weise diejenigen, die aus den nachstehenden Säuren hergestellt werden: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Malein-, Essig-,
30 Salicyl-, Citronen-, Ameisen-, Malon-, Bernsteinsäure und ähnliches. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch als Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Der Begriff "pharmazeutisch verträglicher Träger" betrifft erfindungsgemäß einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel oder Kapselsubstanzen, die für eine Verabreichung an einen Menschen
5 geeignet sind. Der Begriff "Träger" betrifft einen organischen oder anorganischen Bestandteil, natürlicher oder synthetischer Natur, in dem der aktive Bestandteil kombiniert wird, um eine Anwendung zu erleichtern. Die Bestandteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind gewöhnlich derart, dass keine Interaktion auftritt, die die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt.

10

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können geeignete Pufferstoffe wie Essigsäure in einem Salz, Citronensäure in einem Salz, Borsäure in einem Salz und Phosphorsäure in einem Salz enthalten.

15 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls geeignete Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Parabene und Thimerosal enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden gewöhnlich in einer einheitlichen
20 Dosisform dargeboten und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise in Form von Kapseln, Tabletten, Lutschpastillen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren oder als Emulsion vorliegen.

25 Zusammensetzungen, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen gewöhnlich eine sterile wässrige oder nicht-wässrige Zubereitung des Wirkstoffs, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Verträgliche Träger und Lösungsmittel sind beispielsweise Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden gewöhnlich sterile, fixierte Öle als Lösungs- oder Suspensionsmedium
30 eingesetzt.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Abbildungen und Beispiele ausführlich beschrieben, die ausschließlich der Erläuterung dienen und nicht begrenzend zu

verstehen sind. Dem Fachmann sind aufgrund der Beschreibung und der Beispiele weitere Ausführungsformen zugänglich, die ebenfalls erfindungsgemäß umfasst sind.

5

Abbildungen:

Abb. 1: Schematische Darstellung der Klonierung von eCT. Die Strategie umfasst die Identifizierung von Kandidaten-Genen (GOI = „Genes of interest“) in Datenbanken und das Testen dieser Gene durch RT-PCR.

10

Abb. 2: Splicing von LDH C. Alternative Splicingereignisse führen zum Fehlen von Exon 3 (SEQ ID NO:2), der beiden Exons 3 und 4 (SEQ ID NO:3), der Exons 3, 6 und 7 (SEQ ID NO:4) bzw. von Exon 7 (SEQ ID NO:5). ORF = Offener Leserahmen, aa = Aminosäure.

15

Abb. 3: Alignment von möglichen LDH-C-Proteinen. SEQ ID NO:8 und SEQ ID NO:10 stellen trunkierte Anteile des Prototyp-Proteins (SEQ ID NO:6) dar. Die Proteinsequenzen von SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 und SEQ ID NO:13 sind zusätzlich verändert und beinhalten ausschließlich Tumor-spezifische Epitope (fett gedruckt).

Das katalytische Zentrum ist gerahmt.

20

Abb. 4: Quantifizierung von LDH C in verschiedenen Geweben durch Real-Time-PCR.

Es wurden keine Transkripte in Normalgeweben außer Testis, allerdings signifikante Expressionslevel in Tumoren nachgewiesen.

25

Abb. 5: Exon-Zusammensetzung von TPTE-Varianten. Erfindungsgemäß wurden Splicevarianten identifiziert (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57), die in testikulärem Gewebe und Tumoren exprimiert werden und Leserasterverschiebungen und somit veränderte Sequenzbereiche aufweisen.

30

Abb. 6: Alignment der möglichen TPTE-Proteine. Alternative Splicing-Ereignisse resultieren in Veränderungen des kodierten Proteins, wobei das Leseraster grundsätzlich

erhalten bleibt. Die putativen transmembrandomänen sind fettgedruckt, die katalytische Domäne ist eingerahmt.

5 **Abb. 7: Alignment von TSBP-Varianten auf Nukleotidebene.** Die Unterschiede in den Nukleotidsequenzen der erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten (SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33) zu der bekannten Sequenz (NM_006781, SEQ ID NO:29) sind fett gedruckt.

10 **Abb. 8: Alignment von TSBP-Varianten auf Proteinebene.** Leserasterverschiebungen führen bei den Proteinen, die durch die erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten kodiert werden (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36), zu substantiellen Unterschieden zu dem vorbeschriebenen Protein (SEQ ID NO:30, NM_006781) und sind durch Fettdruck gekennzeichnet.

15 **Abb. 9: RT-PCR für MS4A12.** In den getesteten Geweben konnte eine Expression nur in Testis, Kolon und kolorektalen Karzinomen (Kolon-Ca's) nachgewiesen werden. Von den gezeigten 6 Lebergewebsproben wurde in einer ein positiver Nachweis für MS4A12 geführt, da diese infiltriert ist durch eine Metastase eines Kolonkarzinoms.

20 **Abb. 10: RT-PCR für BRC01.** In Brusttumoren ist BRC01 im Vergleich zu der Expression in normalem Brustdrüsengewebe deutlich überexprimiert.

25 **Abb 11: RT-PCR für MORC, TPX1, LDHC, SGY-1.** Untersuchung verschiedener Normalgewebe zeigt Expression lediglich in Testis (1 Haut, 2 Dünndarm, 3 Kolon, 4 Leber, 5 Lunge, 6 Magen, 7 Brust, 8 Niere, 9 Ovar, 10 Prostata, 11 Schilddrüse, 12 Leukozyten, 13 Thymus, 14 Negativ-Kontrolle, 15 Testis). Die Untersuchung von Tumoren (1-17 Lungentumoren, 18-29 Melanome, 30 Negativ-Kontrolle, 31 Testis) zeigt ektope Expression in diesen in unterschiedlichen Frequenzen für die einzelnen eCT.

Beispiele:

Material und Methoden

5

Die Begriffe "*in silico*", "elektronisch" und "virtuell klonieren" beziehen sich rein auf die Nutzung von auf Datenbanken beruhenden Verfahren, mit denen auch Labor-experimentelle Vorgänge simuliert werden können.

10

Alle anderen Begriffe und Termini sind, falls nicht explizit anders definiert, so verwendet, wie sie der Fachmann versteht. Die genannten Techniken und Methoden erfolgen in an sich bekannter Weise und sind z.B. in Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2. Auflage (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y beschrieben. Alle Verfahren, die die Verwendung von Kits und Reagenzien einschließen, sind entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt.

15

Datamining-basierte Strategie zur Ermittlung von eCT (elektronisch klonierte Cancer/Testis-Gene)

20

Zwei *in silico* Strategien nämlich GenBank-Schlagwort-Suche und der cDNAXProfiler wurden kombiniert (Abb. 1). Es wurde unter Nutzung des ENTREZ Search and Retrieval Systems des NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez>) eine Suche nach Kandidaten-Genen in der GenBank durchgeführt, die annotiert sind als spezifisch exprimiert in testikulärem Gewebe (Wheeler et al., *Nucleic Acids Research* 28:10-14, 2000).

25

Durch Suchabfragen mit den Schlagworten "testis-specific gene", "sperm-specific gene", "spermatogonia-specific gene" wurden Kandidatengene (GOI, genes of interest) aus den Datenbanken herausextrahiert. Die Suche wurde auf einen Teil der Gesamtinformation dieser Datenbanken eingeschränkt, indem als Limits "homo sapiens" für den Organismus und "mRNA" für die Molekülart eingesetzt wurden.

30

Die Liste der gefundenen GOI wurde kuratiert, indem unterschiedliche Bezeichnungen für dieselbe Sequenz ermittelt und solche Redundanzen behoben wurden.

Alle Kandidatengene, die sich durch die Schlagwort-Suche ergaben, wurden wiederum durch das Verfahren des "electronic Northern" (eNorthern) bezüglich ihrer Gewebeverteilung untersucht. Der eNorthern basiert darauf, dass die Sequenz eines GOI gegenüber einer EST- (expressed sequence tag) Datenbank (Adams et al., *Science* 252:1651, 1991) abgeglichen wird (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Zu jedem EST, das sich als homolog zum

einggegebenen GOI ergibt, lässt sich die Gewebeherkunft ermitteln und durch die Summe aller ESTs auf diese Weise eine vorläufige Einschätzung der Gewebeverteilung des GOI erreichen. Nur diejenigen GOI wurden weiteren Untersuchungen zugeführt, die keine Homologien zu EST aus nicht-testikulären Normalgeweben mit Ausnahme von Plazenta und fetalem Gewebe hatten. Für dies Beurteilung wurde auch berücksichtigt, dass es falsch-annotierte cDNA Banken in der öffentlichen Domäne gibt (Scheurle et al., *Cancer Res.* 60:4037-4043, 2000) (www.fau.edu/cmmb/publications/cancergenesis6.htm).

Als zweites Datamining-Verfahren wurde der cDNA xProfiler des Cancer Genome Anatomy Projekts des NCBI (<http://cgap.nci.nih.gov/Tissues/xProfiler>) genutzt (Hillier et al., *Genome Research* 6:807-828, 1996; Pennisi, *Science* 276:1023-1024, 1997). Dieser erlaubt Pools von in Datenbanken abgelegten Transkriptomen durch logische Operatoren in Beziehung zueinander zu setzen. Wir haben einen Pool A definiert, dem alle aus Testis hergestellten Expressionsbibliotheken, unter Ausschluss von gemischten Bibliotheken zugeordnet wurden. Dem Pool B wurden alle cDNA-Bibliotheken zugeordnet, die von Normalgeweben mit Ausnahme von Testis, Ovar und Fetalgewebe hergestellt waren. Generell wurden alle cDNA-Banken unabhängig vom zugrundeliegenden Herstellungsverfahren genutzt, allerdings lediglich solche mit einer Mächtigkeit > 1000 zugelassen. Mittels des BUT NOT Operators wurde Pool B digital von Pool A subtrahiert. Auch das Set der auf diese Weise gefundenen GOI wurde eNorthern-Studien unterzogen, sowie durch eine Literaturrecherche abgesichert.

Dieses kombinierte Datamining schließt alle etwa 13 000 Volllänge-Gene in der öffentlichen Domäne ein und prädiziert aus diesen insgesamt 140 Gene mit potentieller Testis-spezifischer Expression. Unter diesen waren 25 bereits bekannte Gene der CT-Genklasse, was die Effizienz unserer Strategie unterstreicht.

Alle anderen Gene wurden zunächst durch spezifische RT-PCR in Normalgeweben evaluiert. Alle GOI, die sich als in nicht-testikulären Normalgeweben exprimiert erwiesen, hatten als Falsch-Positive zu gelten und wurden aus weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Die verbliebenen wurden in einem großen Panel an verschiedensten Tumorgeweben untersucht. Die unten dargestellten Antigene erwiesen sich dabei als ektop in Tumorzellen aktiviert.

RNA-Extraktion, Herstellung von poly-d(T) geprimter cDNA und RT-PCR Analyse

Gesamt-RNA aus nativem Gewebematerial wurde unter Verwendung von Guanidium-isothiocyanate als chaotrophem Agens extrahiert (Chomczynski & Sacchi, *Anal. Biochem.* 162:156-9, 1987). Nach Extraktion mit saurem Phenol und Fällung mit Isopropanol wurde die RNA in DEPC-behandeltem Wasser gelöst.

Aus 2-4 µg Gesamt-RNA wurde in einem 20µl Reaktionsansatz mittels Superscript II (Invitrogen) entsprechend den Angaben des Herstellers eine Erststrang-cDNA-Synthese durchgeführt. Als Primer wurde ein dT(18) Oligonukleotid verwendet. Integrität und Qualität der cDNA wurden durch Amplifikation von p53 in einer 30 Zyklen-PCR (sense
 5 CGTGAGCGCTTCGAGATGTTCCG, antisense CCTAACCAGCTGCCCAACTGTAG, Hybridisierungstemperatur 67°C) überprüft.

Es wurde ein Archiv aus Erststrang-cDNAs aus einer Reihe von Normalgeweben und Tumorentitäten hergestellt. Für Expressionsstudien wurden 0,5 µl dieser cDNAs in einem
 10 30µl Reaktionsansatz mit GOI-spezifischen Primern (siehe unten) und 1 U HotStarTaq DNA Polymerase (Qiagen) amplifiziert. Der Reaktionsansatz enthielt jeweils 0,3 mM dNTPs, je 0,3 µM jeden Primers und 3 µl 10 x Reaktionspuffer.

Die Primer wurden so ausgewählt, dass sie in 2 verschiedenen Exons liegen und die Beseitigung der Interferenz durch kontaminierende genomische DNA als Grund für falsch
 15 positive Resultate wurde durch Testen von nicht revers transkribierter DNA als Matritze bestätigt. Nach 15 Minuten bei 95°C zur Aktivierung der HotStarTaq DNA Polymerase wurden 35 Zyklen PCR durchgeführt (1 min 94°C, 1 min jeweilige Hybridisierungstemperatur, 2 min 72°C und abschließende Elongation bei 72°C für 6 min). 20µl dieser Reaktion wurden auf einem mit Ethidiumbromid gefärbten Agarosegel aufgetrennt und analysiert.

20

Folgende Primer wurden für die Expressionsanalyse der entsprechenden Antigene bei der angegebenen Hybridisierungstemperatur verwendet.

LDH-C (67°C)

25 sense TGCCGTAGGCATGGCTTGTGC, antisense CAACATCTGAGACACCATTCC
 TPTE (64°C)

sense TGGATGTCACTCTCATCCTTG, antisense CCATAGTTCCTGTTCTATCTG
 TSBP (63°C)

sense TCTAGCACTGTCTCGATCAAG, antisense TGTCTCTTGGTACATCTGAC
 30 MS4A12 (66°C)

sense CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, antisense TTCACCTTTGCCAGCATGTAG
 BRCA1 (60°C)

sense CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, antisense CACAGAATATGAGCCATACAG
 TPX1 (65°C)

sense TTTTGTCTATGGTGTAGGACC, antisense GGAATGGCAATGATGTTACAG

Herstellung von Random-Hexamer-geprimter cDNA und quantitative Real-Time-PCR

Die Expression von LDHC wurde mittels Real-Time-PCR quantifiziert.

- 5 Das Prinzip der quantitativen Real-Time-PCR mit dem ABI PRISM Sequence Detection System (PE Biosystems, USA) nutzt die 5'-3' Exonuklease-Aktivität der Taq DNA Polymerase zur direkten und spezifischen Detektion von PCR-Produkten durch Freisetzung von Fluoreszenz-Reporterfarbstoffen. Neben Sense- und Antisense-Primern wird bei der PCR eine doppelt fluoreszenz-markierte Sonde (TaqMan-Probe) eingesetzt die an eine Sequenz des
- 10 PCR-Produkts hybridisiert. Die Sonde ist 5' mit einem Reporterfarbstoff (z.B. FAM) und 3' mit einem Quencherfarbstoff (z.B. TAMRA) markiert. Ist die Sonde intakt, supprimiert die räumliche Nähe von Reporter zu Quencher die Emission der Reporterfluoreszenz. Hybridisiert die Sonde während der PCR an das PCR-Produkt, wird sie durch die 5'-3' Exonuklease-Aktivität der Taq DNA Polymerase gespalten und die Suppression der
- 15 Reporterfluoreszenz aufgehoben. Das Ansteigen der Reporterfluoreszenz als Folge der Zielamplifikation wird nach jedem PCR-Zyklus gemessen und zur Quantifizierung genutzt. Die Expressionsquantifizierung des Zielgens erfolgt absolut oder relativ zur Expression eines Kontrollgens mit konstanter Expression in den zu untersuchenden Geweben. Die Expression von LDHC wurde nach Normalisierung der Proben gegen 18s RNA als sog. Housekeeping-
- 20 Gen mittels der $\Delta\Delta-C_t$ Methode (PE Biosystems, USA) berechnet. Die Reaktionen wurden in Duplex-Ansätzen durchgeführt und in Duplikaten bestimmt. Die Synthese der cDNA erfolgte mit dem High Capacity cDNA Archive Kit (PE Biosystems, USA) unter Verwendung von Hexamer-Primern nach Angaben des Herstellers. Jeweils 5 μ l der verdünnten cDNA wurden
- 25 in 25 μ l Gesamtvolumen für die PCR eingesetzt: sense-Primer (GGTGTCACCTTCTGTGCCTTCCT) 300 nM; antisense-Primer (CGGCACCAGTTCCAACAATAG) 300 nM; TaqMan-Probe (CAAAGGTTCTCCAAATGT) 250 nM; sense-Primer 18s RNA 50 nM; antisense-Primer 18s RNA 50 nM; 18 s RNA-Probe 250 nM; 12,5 μ l TaqMan Universal PCR Master Mix; anfängliche Denaturierung 95°C (10 min); 95°C (15 sec); 60°C (1 min); 40 Zyklen. Durch die
- 30 Amplifikation eines 128 bp-Produkts über die Grenze von Exon 1 und Exon 2 wurden alle beschriebenen Splicevarianten von LDHC in die Quantifizierung einbezogen.

Klonierung und Sequenzanalyse

Klonierung von Vollängen bzw. Genfragmenten erfolgte nach gängigen Methoden. Zur Ermittlung der Sequenz wurden entsprechende Antigene mittels der Proofreading-Polymerase pfu (Stratagene) amplifiziert. Nach Beendigung der PCR wurde Adenosin mittels HotStarTaq DNA Polymerase an die Enden des Amplikons ligiert, um die Fragmente entsprechend den Angaben des Herstellers in den TOPO-TA Vektor zu klonieren. Die Sequenzierung wurde durch einen kommerziellen Service durchgeführt. Die Sequenzen wurden mittels gängiger Prädiktionsprogramme und Algorithmen analysiert.

Beispiel 1: Identifizierung von LDH C als neues Tumorantigen

LDH C (SEQ ID NO:1) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO:6) wurden als Testis-spezifisches Isoenzym der Laktatdehydrogenase-Familie beschrieben. Die Sequenz ist in GenBank unter der Zugangsnummer NM_017448 veröffentlicht. Das Enzym bildet ein Homotetramer mit einem Molekulargewicht von 140 kDa (Goldberg, E. et al., *Contraception* 64(2):93-8, 2001; Cooker et al., *Biol. Reprod.* 48(6):1309-19, 1993; Gupta, G.S., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 34(6):361-85, 1999).

RT-PCR Untersuchungen zur Expressionsanalyse mit einem Primerpaar (5'-TGCCGTAGGCATGGCTTGTGC-3', 5'-CAACATCTGAGACACCATTCC-3'), das die verwandten und ubiquitär exprimierten Isoenzyme LDH A und LDH B nicht kreuzamplifiziert und auf der LDH C Prototypsequenz NM_017448, die als Testis-spezifisch vorbeschrieben ist, basiert, bestätigten erfindungsgemäß das Fehlen von Expression in allen getesteten Normalgeweben, zeigten jedoch, dass die stringente transkriptionelle Repression dieses Antigenes in somatischen Zellen bei Tumoren aufgehoben ist; vgl. Tabelle 1. Wie klassischerweise für CT-Gene beschrieben, wird LDH C in einer Reihe von Tumorentitäten exprimiert.

Tabelle 1. Expression von LDHC in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	7	44
Mammakarzinome	20	7	35
Kolorektale Tumoren	20	3	15
Prostatakarzinome	8	3	38

Bronchialkarzinome	17	8	47
Nierenzellkarzinome	7	4	57
Ovarialkarzinome	7	3	43
Schilddrüsenkarzinome	4	1	25
Zervixkarzinome	6	5	83
Melanom Zelllinien	8	5	63
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33

Die erwartete Größe des Amplifikationsproduktes mit vorstehend genannten PCR-Primern beträgt 824 bp. Erfindungsgemäß wurde allerdings in Tumoren, jedoch nicht in Testis, die Amplifikation von multiplen zusätzlichen Banden beobachtet. Da dies indikativ für das Vorhandensein alternativer Splice-Varianten ist, wurde mit LDH-C spezifischen Primern (5'-TAGCGCCTCAACTGTCGTTGG-3', 5'-CAACATCTGAGACACCATTC-3') das gesamte offene Leseraster amplifiziert und unabhängige Volllänge-Klone sequenziert. Abgleiche mit dem Prototyp-ORF der beschriebenen Sequenz von LDH C (SEQ ID NO:1) und der genomischen Sequenz auf Chromosom 11 bestätigen zusätzliche Splice-Varianten (SEQ ID NO:2-5). Die alternativen Splicingereignisse führen zum Fehlen von Exon 3 (SEQ ID NO:2), der beiden Exons 3 und 4 (SEQ ID NO:3), der Exons 3, 6 und 7 (SEQ ID NO:4) bzw. von Exon 7 (SEQ ID NO:5) (vgl. Abb. 2).

Diese neuen Splicevarianten werden ausschließlich in Tumoren aber nicht im Testis generiert. Das alternative Splicing führt zu Veränderungen im Leseraster und resultiert in neuen möglichen ORF, die die in SEQ ID NO:7-13 gezeigten Aminosäuresequenzen kodieren (ORF für SEQ ID NO:7: Nukleotidposition 59-214 von SEQ ID NO:2 bzw. SEQ ID NO:4; ORF für SEQ ID NO:8: Nukleotidposition 289-939 von SEQ ID NO:2; ORF für SEQ ID NO:9: Nukleotidposition 59-196 von SEQ ID NO:3; ORF für SEQ ID NO:10: Nukleotidposition 535-765 von SEQ ID NO:3; ORF für SEQ ID NO:11: Nukleotidposition 289-618 von SEQ ID NO:4; ORF für SEQ ID NO:12: Nukleotidposition 497-697 von SEQ ID NO:4; ORF für SEQ ID NO:13: Nukleotidposition 59-784 von SEQ ID NO:5) (Abb. 2, 3). Neben einer vorzeitigen Termination ist auch die Nutzung von alternativen Startcodons möglich, so dass die kodierten Proteine N- wie auch C-terminal verkürzt sein können.

Während SEQ ID NO:8 und SEQ ID NO:10 trunkierte Anteile des Prototyp-Proteins darstellen, sind die Proteinsequenz von SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ

ID NO:12 und SEQ ID NO:13 zusätzlich verändert und beinhalten ausschließlich Tumor-spezifische Epitope (fett gedruckt in Abb. 3). Peptidregionen, die zu Tumor-spezifischen Epitopen führen könnten sind wie folgt (der streng Tumor-spezifische Anteil, der durch Leserasterverschiebungen entsteht ist unterstrichen):

5

SEQ ID NO:14: GAVGMACAISILLKITVYLOTPE (aus SEQ ID NO:7)

SEQ ID NO:15: GAVGMACAISILLKWIF (aus SEQ ID NO:9)

SEQ ID NO:16: GWIIGEHGDSSGIIWNKRRTLSOYPLCLGAEWCLRCCEN (aus SEQ ID NO:11)

10 SEQ ID NO:17: MVGLLENMVILVGLYGIKEELFL (aus SEQ ID NO:12)

SEQ ID NO:18: EHWKNIHKQVIORDYME (aus SEQ ID NO:13)

15

Diese Regionen können potentiell Epitope enthalten, die auf MHC I bzw. MHC II Molekülen von T-Lymphozyten erkannt werden können und zu einer strikt Tumor-spezifischen Antwort führen.

20

Nicht alle der prädierten Proteine weisen die katalytische Laktatdehydrogenase-Domäne für die NADH-abhängige Metabolisierung von Pyruvat zu Laktat auf, die den letzten Schritt der anaeroben Glycolyse darstellt. Diese Domäne wäre für die enzymatische Funktion als Lactatdehydrogenase notwendig (gerahmt in Abb. 3). Weiterführende Analysen z.B. mit Algorithmen wie TMPred und pSORT (Nakai & Kanehisa, 1992) prädisieren unterschiedliche subzelluläre Lokalisationen für die putativen Proteine.

25

Erfindungsgemäß wurde durch Real-Time-PCR mit einem spezifischen Primer-Probe-Set Expressionslevel quantifiziert. Das Amplicon liegt im Übergang zwischen Exon 1 and 2 und detektiert damit alle Varianten (SEQ ID NO:1-5). Auch diese Untersuchungen detektieren keine Transkripte in Normalgeweben außer Testis. Sie bestätigen signifikante Expressionslevel in Tumoren (Abb. 4).

30

Beispiel 2: Identifizierung von TPTE als neues Tumorantigen

Die Sequenzen des Transkripts von TPTE (SEQ ID NO:19) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:22) sind in GenBank unter der Zugangsnummer NM_013315 veröffentlicht (Walker, S.M. et al., *Biochem. J.* 360(Pt 2):277-83, 2001; Guipponi M. et al., *Hum. Genet.* 107(2):127-31, 2000; Chen H. et al., *Hum. Genet.* 105(5):399-409, 1999). TPTE wurde als

Gen, das für eine mögliche transmembrane Tyrosinphosphatase kodiert, mit Testis-spezifischer Expression beschrieben, die in der perizentromeren Region der Chromosomen 21, 13, 15, 22, and Y liegt (Chen, H. et al., *Hum. Genet.* 105:399-409, 1999). Erfindungsgemäße Abgleichuntersuchungen zeigen zusätzlich homologe genomische Sequenzen auf den Chromosomen 3 und 7.

Basierend auf der Sequenz von TPTE (SEQ ID NO:19) wurden erfindungsgemäß PCR-Primer generiert (5'-TGGATGTCACTCTCATCCTTG-3' and 5'-CCATAGTTCCTGTTCTATCTG3'-) und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63° 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass TPTE-Varianten ekto in einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert werden; vgl. Tabelle 2. Erfindungsgemäß wurden für TPTE weitere Splicevarianten identifiziert (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57), die in testikulärem Gewebe und Tumoren exprimiert werden und Leserasterverschiebungen und somit veränderte Sequenzbereiche aufweisen (Abb. 5).

Tabelle 2. Expression von TPTE in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	18	9	50
Mammakarzinome	20	4	20
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	3	38
Bronchialkarzinome	23	9	39
Nierenzellkarzinome	7	0	31
Ovarialkarzinome	7	2	29
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	1	17
Melanom Zelllinien	8	4	50
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33
Mammakarzinom Zelllinien	5	4	80

Die genomische Sequenz von TPTE besteht aus 24 Exons (Zugangsnummer NT_029430). Das in SEQ ID NO:19 gezeigte Transkript enthält alle diese Exons. Die in SEQ ID NO:20 gezeigte Splicevariante entsteht durch heraussplicen von Exon 7. Die in SEQ ID NO:21 gezeigte Splicevariante zeigt eine partielle Inkorporation eines Introns, das auf Exon 15 folgt.

5 Wie aus den Varianten SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57 ersichtlich, können alternativ auch Exons 18, 19, 20 und 21 herausgesplitt werden.

Diese alternativen Splicing-Ereignisse resultieren in Veränderungen des kodierten Proteins, wobei das Leseraster grundsätzlich erhalten bleibt (Abb. 6). Beispielsweise weist das Translationsprodukt, das von der in SEQ ID NO:20 gezeigten Sequenz kodiert wird (SEQ ID
10 NO:23) eine Deletion von 13 Aminosäuren im Vergleich zu der in SEQ ID NO:22 gezeigten Sequenz auf. Das Translationsprodukt, das von der in SEQ ID NO:21 gezeigten Sequenz kodiert wird (SEQ ID 24) trägt eine zusätzliche Insertion im zentralen Bereich des Moleküls und unterscheidet sich dadurch um 14 Aminosäuren von den anderen Varianten.

Die Translationsprodukte von der Varianten SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56,
15 SEQ ID NO:57 nämlich die Proteine SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 sind ebenfalls verändert.

Analysen zur Prädiktion funktioneller Domänen ergeben für SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, aber nicht für SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, das Vorhandensein einer Tyrosinphosphatase-Domäne. Für alle Varianten werden 3-4
20 Transmembrandomänen prädictiert (Abb. 6).

Beispiel 3: Identifizierung von TSBP als neues TumorAntigen

Das erfindungsgemäß eingesetzte elektronische Klonierungsverfahren ergab TSBP (SEQ ID
25 NO:29) und das davon abgeleitete Protein (SEQ ID NO:30). Das Gen ist als Testis-spezifisch reguliert vorbeschrieben (Zugangsnummer NM_006781). Es wurde prädictiert, dass das Gen ein basisches Protein kodiert und auf Chromosom 6 in der Nähe einer für einen MHC-Komplex kodierenden Sequenz (C6orf10) lokalisiert ist (Stammers M. et al., *Immunogenetics* 51(4-5):373-82, 2000). Erfindungsgemäß wurde gezeigt, dass die vorbeschriebene Sequenz
30 fehlerhaft ist. Die erfindungsgemäße Sequenz weist signifikante Sequenzunterschiede zu der bekannten Sequenz auf. Erfindungsgemäß wurden 3 verschiedene Splicingvarianten kloniert. Die Unterschiede in den Nukleotidsequenzen der erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten (SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33) zu der bekannten Sequenz (NM_006781, SEQ ID NO:29) sind in Abb. 7 gezeigt (Unterschiede fett dargestellt). Sie

führen zu Leserasterverschiebungen, so dass sich die Proteine, die durch die erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten kodiert werden (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36) substantiell von dem vorbeschriebenen Protein (SEQ ID NO:30) unterscheiden (Abb. 8).

- 5 Für dieses Antigen wurde erfindungsgemäß eine strikte transkriptionale Repression in Normalgeweben bestätigt (PCR-primer 5'-TCTAGCACTGTCTCGATCAAG-3' und 5'-TGTCCTCTTGGTACATCTGAC-3'). Allerdings wird es außer in Testis auch in normalem Lymphknotengewebe exprimiert. Erfindungsgemäß wurde auch für TSBP eine ektopische Aktivierung in Tumoren nachgewiesen, weshalb es sich als Tumormarker bzw. Tumor-assoziertes Antigen qualifiziert (Tabelle 3).

10 TSBP-Expression findet sich zwar in primärem Tumorgewebe aber nicht in permanenten Zelllinien aus entsprechenden Tumorentitäten. Außerdem liegt das Gen in direkter Nachbarschaft zu Notch 4, das eine spezifische Expression in Arterien aufweist und in die vaskuläre Morphogenese involviert ist. Dies sind signifikante Hinweise dafür, dass es sich hier um einen Marker für spezifische Endothelzellen handelt. TSBP kann daher als potentieller Marker für Tumorendothelien und für neovaskuläres Targeting dienen.

Mithin kann der Promotor von TSBP an ein anderes Genprodukt kloniert werden, dessen selektive Expression im Lymphknoten erwünscht ist.

20 **Tabelle 3. Expression von TSBP in Tumoren**

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	12	2	16
Mammakarzinome	15	0	-
Kolorektale Tumoren	15	0	-
Prostatakarzinome	8	0	-
Bronchialkarzinome	7	17	41
Nierenzellkarzinome	7	0	-
Ovarialkarzinome	7	0	-
Schilddrüsenkarzinome	4	0	-
Zervixkarzinome	6	0	-
Melanom Zelllinien	8	0	-
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	0	-

Beispiel 4: Identifizierung von MS4A12 als neues TumorAntigen

5

MS4A12 (SEQ ID NO:37, Zugangsnummer NM_017716) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO:38) sind als Mitglieder einer Multigen-Familie mit Verwandtschaft zum B-Zell spezifischen Antigen CD20, dem hämatopoesezell-spezifischen Protein HTm4, und der β -Kette des high-affinity IgE-Rezeptors vorbeschrieben. Als Charakteristikum besitzen alle Familienmitglieder mindestens vier potentielle Transmembrandomänen, sowohl der C- als auch der N-Terminus sind cytoplasmatisch (Liang Y. et al., *Immunogenetics* 53(5):357-68, 2001; Liang Y. & Tedder, *Genomics* 72(2):119-27, 2001). Erfindungsgemäß wurden RT-PCR Untersuchungen für MS4A12 durchgeführt. Die Primer wurden basierend auf der veröffentlichten MS4A12-Sequenz (NM_017716) ausgewählt (sense: CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, antisense: TTCACCTTTGCCAGCATGTAG). In den getesteten Geweben konnte eine Expression nur in Testis, Kolon (6/8) und kolorektalen Karzinomen (Kolon-Ca's) (16/22) nachgewiesen werden (Abb. 9).

20

Tabelle 4. Expression von MS4A12 in Normalgeweben und kolorektalen Karzinomen

Gewebe	Expression
Testis	+
Mamma	-
Haut	-
Leber	-
Prostata	-
Thymus	-
Hirn	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Milz	-
Nebenniere	-
Ovar	-
Leukozyten	-

Kolon	+
Ösophagus	-
Uterus	-
Skelettmuskel	-
Nebenhoden	-
Harnblase	-
Niere	-
Kolon-Ca	++

Somit ist MS4A12 ein zellmembranständiges Differenzierungsantigen für normales Kolon-Epithel, das auch in kolorektalen Tumoren exprimiert wird.

Beispiel 5: Identifizierung von BRCO1 als neues TumorAntigen

BRCO1 und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das erfindungsgemäße Datamining-Verfahren ergab das EST (expressed sequence tag) AI668620. Mit spezifischen Primern (sense: CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, antisense: CACAGAATATGAGCCATACAG) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in testikulärem Gewebe, sowie zusätzlich in normaler Brustdrüse gefunden (Tabelle 5). In allen anderen Geweben ist dieses Antigen transkriptionell reprimiert. In Brustdrüsentumoren wird es ebenfalls (29 von 30) nachgewiesen. In Brusttumoren ist BRCO1 im Vergleich zu der Expression in normalem Brustdrüsengewebe deutlich überexprimiert (Abb. 10).

Durch elektronische Vollängerkлонierung unter Nutzung von EST-contigs (folgende EST wurden inkorporiert AW137203, BF327792, BF327797, BE069044, BF330665) gelang erfindungsgemäß die Klonierung von mehr als 1500 bp dieses Transkriptes (SEQ ID NO:39).

Die Sequenz kartiert auf Chromosom 10p11-12. In der gleichen Region in unmittelbarer Nähe ist bereits das Gen für ein Mamma-DifferenzierungsAntigen NY-BR-1 beschrieben worden (NM_052997; Jager, D. et al., *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001).

Tabelle 5. Expression von BRCO1 in Normalgeweben und Brusttumoren

Gewebe	Expression
Testis	+
Mamma	+
Haut	-
Leber	-
Prostata	-
Thymus	-
Hirn	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Milz	-
Nebenniere	-
Ovar	-
Leukozyten	-
Kolon	-
Ösophagus	-
Uterus	-
Skelettmuskel	-
Nebenhoden	-
Harnblase	-
Niere	-
Mamma-Ca	++

Somit ist BRCO1 ein neues DifferenzierungsAntigen für normales Brustdrüsenepithel, das in Brusttumoren überexprimiert wird.

5

Beispiel 6: Identifizierung von TPX1 als neues TumorAntigen

Die Sequenz von TPX1 (Acc-Nr NM_003296; SEQ ID NO:40) und seines Translationsprodukts (SEQ ID NO:41) sind bekannt. Das Antigen ist bisher als lediglich
 10 Testis-spezifisch beschrieben worden und zwar als Element der äußeren Fibern und des Akrsosoms von Spermien. Ihm wurde bisher eine Rolle als Adhäsionsmolekül bei der Anheftung von Spermien an Sertoli-Zellen zugeschrieben (O'Bryan, M.K. et al., *Mol. Reprod.*

Dev. 58(1):116-25, 2001; Maeda, T. et al., *Dev. Growth Differ.* 41(6):715-22, 1999). Erfindungsgemäß wurde erstmals die aberrante Expression von TPX1 in soliden Tumoren gezeigt (Tabelle 6).

5 **Tabelle 6. Expression von TPX1 in Tumoren**

Gewebe	insgesamt getestet	Positive	%
Melanom	16	1	6
Mammakarzinome	20	3	15
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	3	37
Bronchialkarzinome	17	2	11
Nierenzellkarzinome	7	1	14
Ovarialkarzinome	7	1	14
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	1	16
Melanom Zelllinien	8	2	25
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	1	16

Beispiel 7: Identifizierung von BRCO2 als neues TumorGenprodukt

BRCO2 und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das erfindungsgemäße Verfahren ergab die ESTs (expressed sequence tag) BE069341, BF330573 und AA601511. Mit spezifischen Primern (sense: AGACATGGCTCAGATGTGCAG, antisense: GGAAATTAGCAAGGCTCTCGC) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in testikulärem Gewebe, sowie zusätzlich in normaler Brustdrüse gefunden (Tabelle 7). In allen anderen Geweben ist dieses Genprodukt transkriptionell reprimiert. In Brustdrüsentumoren wird es ebenfalls nachgewiesen. Durch elektronische Vollängerkлонierung unter Nutzung von EST-contigs (folgende EST wurden inkorporiert BF330573, AL 044891 und AA601511) gelang erfindungsgemäß die Klonierung von 1300 bp dieses Transkriptes (SEQ ID 62). Die Sequenz

kartiert auf Chromosom 10p11-12. In der gleichen Region in unmittelbarer Nähe ist bereits das Gen für ein Mamma-DifferenzierungsGenprodukt NY-BR-1 beschrieben worden (NM_052997; Jager, D. et al., *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001) und hier liegt das unter Beispiel 6 vorbeschriebene BRCO1.

5

Tabelle 7. Expression von BRCO2 in Normalgeweben und Brusttumoren

Gewebe	Expression
Testis	+
Mamma	+
Haut	-
Leber	-
Prostata	-
Thymus	-
Hirn	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Milz	-
Nebenniere	-
Ovar	-
Leukozyten	-
Kolon	-
Ösophagus	-
Uterus	-
Skelettmuskel	-
Nebenhoden	-
Harnblase	-
Niere	-
Mamma-Ca	+

- 10 Somit ist BRCO2 ein neues DifferenzierungsGenprodukt für normales Brustdrüsenepithel, das auch in Brusttumoren exprimiert wird.

Beispiel 8: Identifizierung von PCSC als neues TumorGenprodukt

PCSC (SEQ_ID_63) und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das
 5 erfindungsgemäße Datamining-Verfahren ergab das EST (expressed sequence tag)
 BF064073. Mit spezifischen Primern (sense: TCAGGTATTCCCTGCTCTTAC, antisense:
 TGGGCAATTCTCTCAGGCTTG) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse
 durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in normalem Kolon, sowie
 10 zusätzlich in Kolonkarzinomen gefunden (Tabelle 5). In allen anderen Geweben ist dieses
 Genprodukt transkriptionell reprimiert. PCSC kodiert für zwei putative ORFs (SEQ_ID_64
 und SEQ_ID_65). Sequenzanalyse von SEQ_ID_64 ergab eine Homologie strukturelle
 Homologie zu CXC-Cytokinen.

Tabelle 8. Expression von PCSC in Normalgeweben und kolorektalen Karzinomen

Gewebe	Expression
Testis	-
Mamma	-
Haut	-
Leber	-
Prostata	-
Thymus	-
Hirn	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Milz	-
Nebenniere	-
Ovar	-
Leukozyten	-
Kolon	+
Ösophagus	-
Uterus	-
Skelettmuskel	-
Nebenhoden	-

Harnblase	-
Niere	-
Kolon-Ca	+

Somit ist PCSC ein Differenzierungsantigen für normales Kolon-Epithel, das auch in kolorektalen Tumoren exprimiert wird.

5

Beispiel 9: Identifizierung von SGY-1 als neues Tumorantigen

- Die Sequenzen des Transkripts von SGY-1 (SEQ ID NO:70) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:71) sind in GenBank unter der Zugangsnummer AF177398 veröffentlicht (Krupnik et al., *Gene* 238, 301-313, 1999). Soggy-1 ist vorbeschrieben als Mitglied der Dickkopf-Protein Familie, welche als Inhibitoren und Antagonisten der Wnt-Familie von Proteinen wirken. Die Wnt-Proteine wiederum haben wichtige Funktionen bei der Embryonalentwicklung. Basierend auf der Sequenz von SGY-1 (SEQ ID NO:70) wurden
- 15 erfindungsgemäß PCR-Primer generiert (5'-CTCCTATCCATGATGCTGACG-3' und 5'-CCTGAGGATGTACAGTAAGTG-3') und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63° 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass SGY-1 ektop in einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert wird; vgl. Tabelle 9.

Tabelle 9. Expression von SGY-1 in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	4	25
Mammakarzinome	20	4	20
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	1	13
Bronchialkarzinome	32	3	18
Nierenzellkarzinome	7	0	0

Ovarialkarzinome	7	4	57
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	2	33
Melanom Zelllinien	8	2	25
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33
Mammakarzinom Zelllinien			

Beispiel 10: Identifizierung von MORC als neues Tumorantigen

Die Sequenzen des Transkripts von MORC (SEQ ID NO:74) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:75) sind in GenBank unter der Zugangsnummer XM_037008 veröffentlicht (Inoue et al., *Hum Mol Genet.* Jul;8(7):1201-7, 1999).

MORC ist ursprünglich beschrieben als involviert in die Spermatogenese. Mutation dieses Proteins im Maussystem führt zur Gonadenunterentwicklung.

Basierend auf der Sequenz von MORC (SEQ ID NO:74) wurden erfindungsgemäß PCR-Primer generiert (5'-CTGAGTATCAGCTACCATCAG-3' und 5'-TCTGTAGTCCTTCACATATCG-3') und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63° 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass MORC ektop in einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert wird; vgl. Tabelle 10.

Tabelle 10. Expression von MORC in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	3	18
Mammakarzinome	20	0	0
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	0	0
Bronchialkarzinome	17	3	18
Nierenzellkarzinome	7	0	0
Ovarialkarzinome	7	1	14
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0

Zervixkarzinome	6	0	0
Melanom Zellen	8	1	12
Bronchialkarzinom Zellen	6	1	17

13. März 2002

Sahin Dr., Ugur
 Türeci Dr., Oezlem
 Koslowski Dr., Michael
 U.Z.: 342-3

5

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines Tumor-assoziierten Antigens hemmt, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- 10 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
- 15 hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 20 2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel mit tumorhemmender Aktivität, das selektiv ist für Zellen, die eine Expression oder abnormale Expression eines tumorassoziierten Antigens aufweisen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
- hybridisiert,
- 30 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, eine Schädigung der Zellmembran oder eine Sekretion von Zytokinen bewirkt.
- 5 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert.
- 10 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel ein Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.
- 15 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel ein komplementaktivierender Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.
- 20 7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon erhöht, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
 - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOS: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
 - 25 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 30 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das Mittel einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:
 - (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
 - (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert,

- (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (iv) isolierten Komplexen zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

5

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 7, wobei das Mittel mehrere Mittel umfasst, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziierten Antigene hemmen, jeweils selektiv für Zellen sind, die verschiedene Tumor-assoziierte Antigene exprimieren oder die Menge an Komplexen zwischen HLA-Molekülen und verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder Teilen davon erhöhen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

10

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

15

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

20

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrer Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

25

(i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,

(ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,

(iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,

(iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,

(v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und

30

(vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

5 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

10 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) in einem Expressionsvektor vorliegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) funktionell mit einem Promotor verbunden ist.

15

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle
20 zusätzlich ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das
25 HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant exprimiert.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen exprimiert.

30 17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, 10, 14 oder 16, wobei die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei die Antigen-präsentierende Zelle eine dendritische Zelle oder ein Makrophage ist.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8, 10 und 13-18, wobei die Wirtszelle nicht-proliferativ ist.
- 5 20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
- 10 22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper
15 mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder 10, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
- 20 25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, wobei das durch die pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen bindet, die eine abnormale Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon exprimieren.
- 25 26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Bindung eine cytolytische Reaktion hervorruft und/ oder eine Cytokinausschüttung induziert
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-26, ferner
30 umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans.
28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei das Adjuvans Saponin, GM-CSF, CpG, Zytokin oder ein Chemokin ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-28, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden kann, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet.

5 30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung Krebs ist.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung ein Lungentumor, ein Brusttumor, ein Prostatatumor, ein Melanom, ein Colontumor,
10 Nierenzellkarzinom oder ein Zervixkarzinom, ein Colonicarcinom oder ein Mammacarcinom ist.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-31, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend
15 aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71 und 75, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

33. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend

20 (i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder

(ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder

(iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder

25 (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe, wobei

das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

30 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei der Nachweis

(i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an die cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten bindet, und

10 (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten umfasst.

15 35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, wobei der Nachweis mit dem Nachweis in einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen wird.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-35, wobei sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und der Nachweis einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren
20 verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch
25 sind, umfasst.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

30

38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

39. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.
- 5 40. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül vorliegt.
41. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das MHC-Molekül ein HLA-Molekül ist.
- 10 42. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36 und 40-41, wobei der Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
43. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis des Antikörpers mit
15 einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.
44. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem
20 Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
- (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines
Teil davon,
- 25 (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,
- (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und
- (iv) der Menge an cytolytischen oder Cytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-
30 Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

45. Verfahren nach Anspruch 44, wobei das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe umfasst und durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der
10 Erkrankung ermittelt wird.

46. Verfahren nach Anspruch 44 oder 45, wobei die Erkrankung sich durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und die Überwachung eine Überwachung

15 (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon,

(ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon,

20 (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder

(iv) der Menge mehrerer cytolytischer oder Cytokine-ausschüttender T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, umfasst.

25 47. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50
30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

49. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.
- 5 50. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
- 10 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an Antikörpern mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.
- 15 52. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an cytolytischen oder Cytokin-ausschüttenden T-Zellen mit einer Zelle erfolgt, die den Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.
- 20 53. Verfahren nach einem der Ansprüche 37-38, 42-43, 47-48 und 50-52, wobei die Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle nachweisbar markiert sind.
54. Verfahren nach Anspruch 53, wobei der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker ist.
- 25 55. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-54, wobei die Probe Körperflüssigkeit und/oder Körpergewebe umfasst.
56. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- 30 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

10 57. Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

15 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

20 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

58. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

25 59. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

60. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

30

61. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten,

(ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer oder Cytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und

5 (iii) das Einbringen der cytolytischen oder Cytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

10 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

15 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

20 62. Verfahren nach Anspruch 61, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

63. Verfahren nach Anspruch 62, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

25 64. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Identifizierung einer Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wobei die Nukleinsäure aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

30 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist,
 - (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon,
 - 5 (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure, und
 - (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen.
- 10 65. Verfahren nach Anspruch 64, ferner umfassend die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert.
- 15 66. Verfahren nach Anspruch 64 oder 65, wobei die Immunreaktion eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfasst.
- 20 67. Verfahren nach Anspruch 66, wobei die Immunreaktion eine T-Zellen-Reaktion ist, umfassend die Produktion cytolytischer oder Cytokine-ausschüttenden T-Zellen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.
- 25 68. Verfahren nach einem der Ansprüche 61-67, wobei die Wirtszellen nicht-proliferativ sind.
- 30 69. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:
- (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren,
 - (ii) die Isolierung einer Probe der Zellen,
 - (iii) die Kultivierung der Zellen, und
 - (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine

Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder
5 Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- 10 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

70. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-69, wobei die Erkrankung Krebs ist.

71. Verfahren zur Hemmung der Entwicklung von Krebs bei einem Patienten, umfassend
15 die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-71, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-
20 18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71 und 75, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

73. Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- 25 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62 und 63, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- 30 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

74. Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64 und 65, einem Teil oder Derivat davon.

5 75. Rekombinantes DNA- oder RNA-Molekül, das eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 umfasst.

76. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 75, wobei das rekombinante DNA-Molekül ein Vektor ist.

10

77. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 76, wobei der Vektor ein viraler Vektor oder ein Bakteriophage ist.

15 78. Rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-77, das ferner Expressionskontrollsequenzen umfasst, die die Expression der Nukleinsäure steuern.

79. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 78, wobei die Expressionskontrollsequenzen homo- oder heterolog zu der Nukleinsäure sind.

20 80. Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 oder ein rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-79 umfasst.

81. Wirtszelle nach Anspruch 80, die ferner eine Nukleinsäure umfasst, die für ein HLA-Molekül kodiert.

25

82. Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Anspruch 73 kodiert wird.

30 83. Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64 und 65, einem Teil oder Derivat davon.

84. Immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83.

85. Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83, das an menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper bindet.

86. Mittel, das spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet, wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

87. Mittel nach Anspruch 86, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71 und 75, einem Teil oder Derivat davon.

88. Mittel nach Anspruch 86 oder 87, wobei das Mittel ein Antikörper ist.

89. Mittel nach Anspruch 88, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

90. Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus:

(i) einem Protein oder Polypeptid oder einem Teil davon und

(ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das Protein oder Polypeptid oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet und das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

91. Antikörper nach Anspruch 90, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71 und 75, einem Teil oder Derivat
10 davon.

92. Antikörper nach Anspruch 90 oder 91, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

15 93. Konjugat zwischen einem Mittel nach einem der Ansprüche 86-89 oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 90-92 und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel.

94. Konjugat nach Anspruch 93, wobei das therapeutische oder diagnostische Mittel ein
20 Toxin ist.

95. Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

(i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,
25 (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,
(iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder

(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte
30 Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

96. Kit nach Anspruch 95, wobei die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure sind.

10

97. Kit nach Anspruch 96, wobei die Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

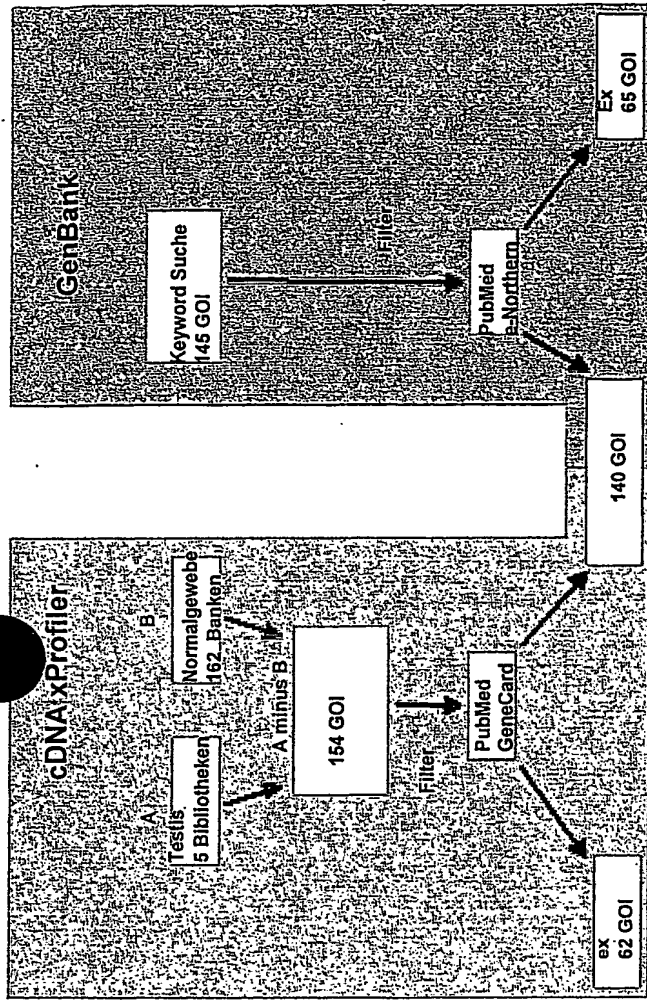
15 98. Rekombinantes DNA-Molekül, umfassend eine Promotorregion, die von einer Nukleinsäuresequenz abgeleitet ist, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70 und 74 ausgewählt ist.

Zusammenfassung:

Erfindungsgemäß wurden Tumor-assoziiert exprimierte Genprodukte und die dafür kodierenden Nukleinsäuren identifiziert. Die vorliegende Erfindung betrifft die Therapie und Diagnose von Erkrankungen, bei denen diese Tumor-assoziiert exprimierten Genprodukte
10 aberrant exprimiert werden. Des weiteren betrifft die Erfindung Proteine, Polypeptide und Peptide, die Tumor-assoziiert exprimiert werden und die dafür kodierenden Nukleinsäuren.

IN SILICO

- Identifikation von testis-spezifischen Antigenen im gesamten öffentlich zugänglichen Pool von Voll-Länge Genen



WET BENCH

- Validierung der Testis-Spezifität
- Analyse testis-spezifischer Gene in Tumoren

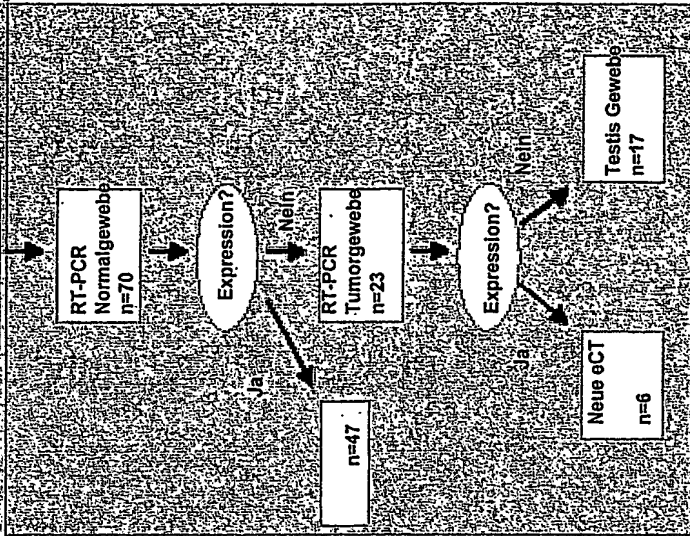


Abb.1

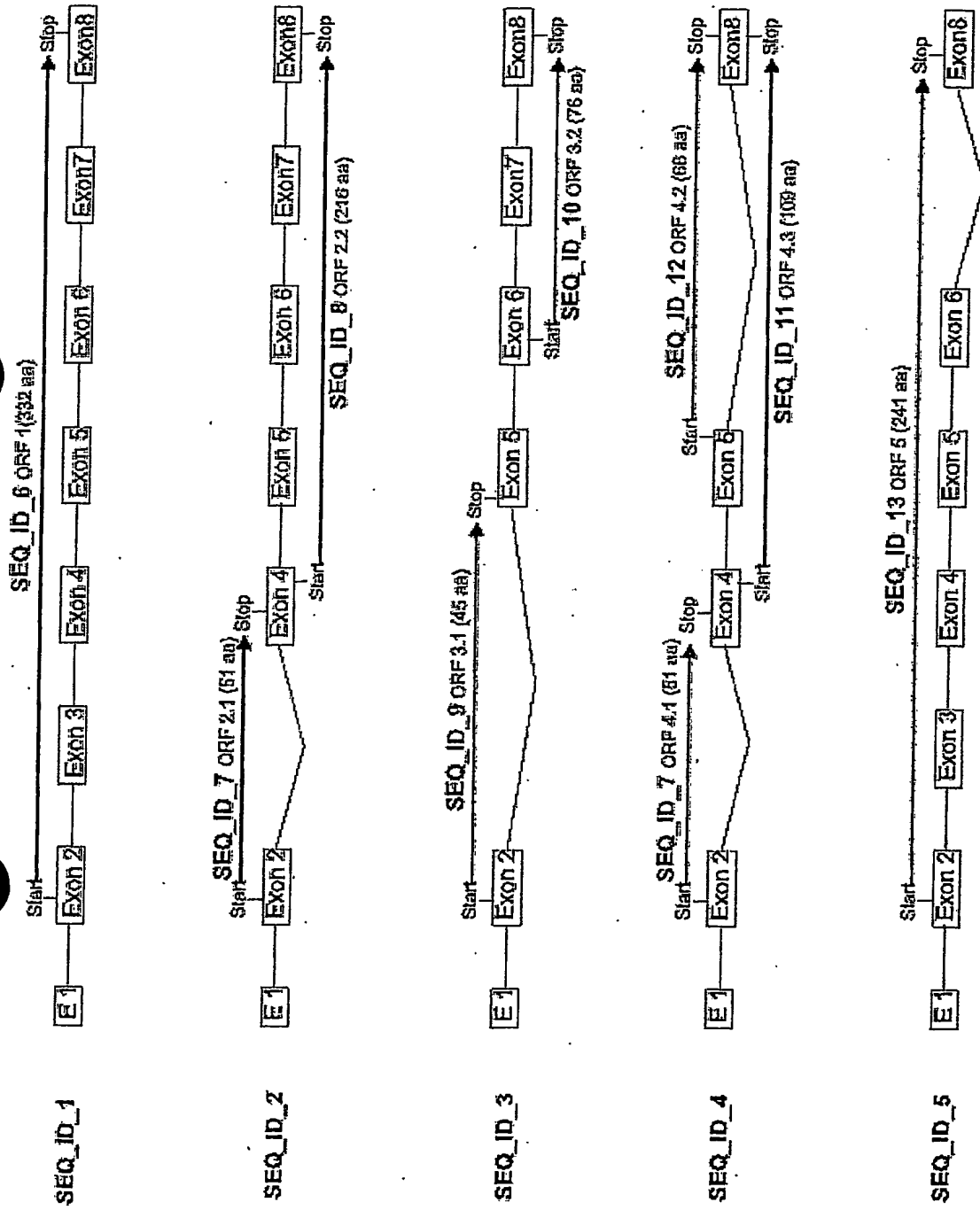


Abbildung 2

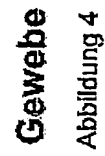
SEQ ID 6 MSFVREQLIEKLIEDDENSOCKTAVGMACTSTLLNDYLADELALVDVALDKIKGEMSLFFFTSKTTSGRDYSVSAMSRIVTVTAGAQ 100
 SEQ ID 13 MSTVKEQLIEKLIEDDENSOCKTAVGMACTSTLLNDYLADELALVDVALDKIKGEMSLFFFTSKTTSGRDYSVSAMSRIVTVTAGAQ 100
 SEQ ID 7 MSTVKEQLIEKLIEDDENSOCKTAVGMACTSTLLNDYLADELALVDVALDKIKGEMSLFFFTSKTTSGRDYSVSAMSRIVTVTAGAQ 100
 SEQ ID 9 MSFVREQLIEKLIEDDENSOCKTAVGMACTSTLLNDYLADELALVDVALDKIKGEMSLFFFTSKTTSGRDYSVSAMSRIVTVTAGAQ 51
 SEQ ID 8 MSFVREQLIEKLIEDDENSOCKTAVGMACTSTLLNDYLADELALVDVALDKIKGEMSLFFFTSKTTSGRDYSVSAMSRIVTVTAGAQ 45

SEQ ID 6 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL L 200
 SEQ ID 13 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 7 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 9 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 8 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 11 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 10 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200
 SEQ ID 12 QEGSEALVQRNVAINKSTIATVHVSPPCKILLVSNPVDILTYIVWKISGLPVRVIGSGCNLDSARFRYLTGEKLGVHTSCHENLGERGDSVPL 200

SEQ ID 6 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 13 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 7 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 9 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 8 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 11 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 10 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300
 SEQ ID 12 WSGVNVAGVALKTLDPKLGTDSDKEHKNHKKQVIOQSAVEILKIGYTSVAIGLSVMDLVGSLKFLRRVHPVSTWVKELYGKEELFLSTPCVLGRNV 300

SEQ ID 6 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 13 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 7 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 9 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 8 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 11 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 10 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332
 SEQ ID 12 SDVVKININSEEEALFKKSAETLWNIQKDLIF 332

Laktatdehydrogenase aktives Zentrum (gerahmt)
 Tumorspezifische Epitope (fett)



TPTE Splice-varianten

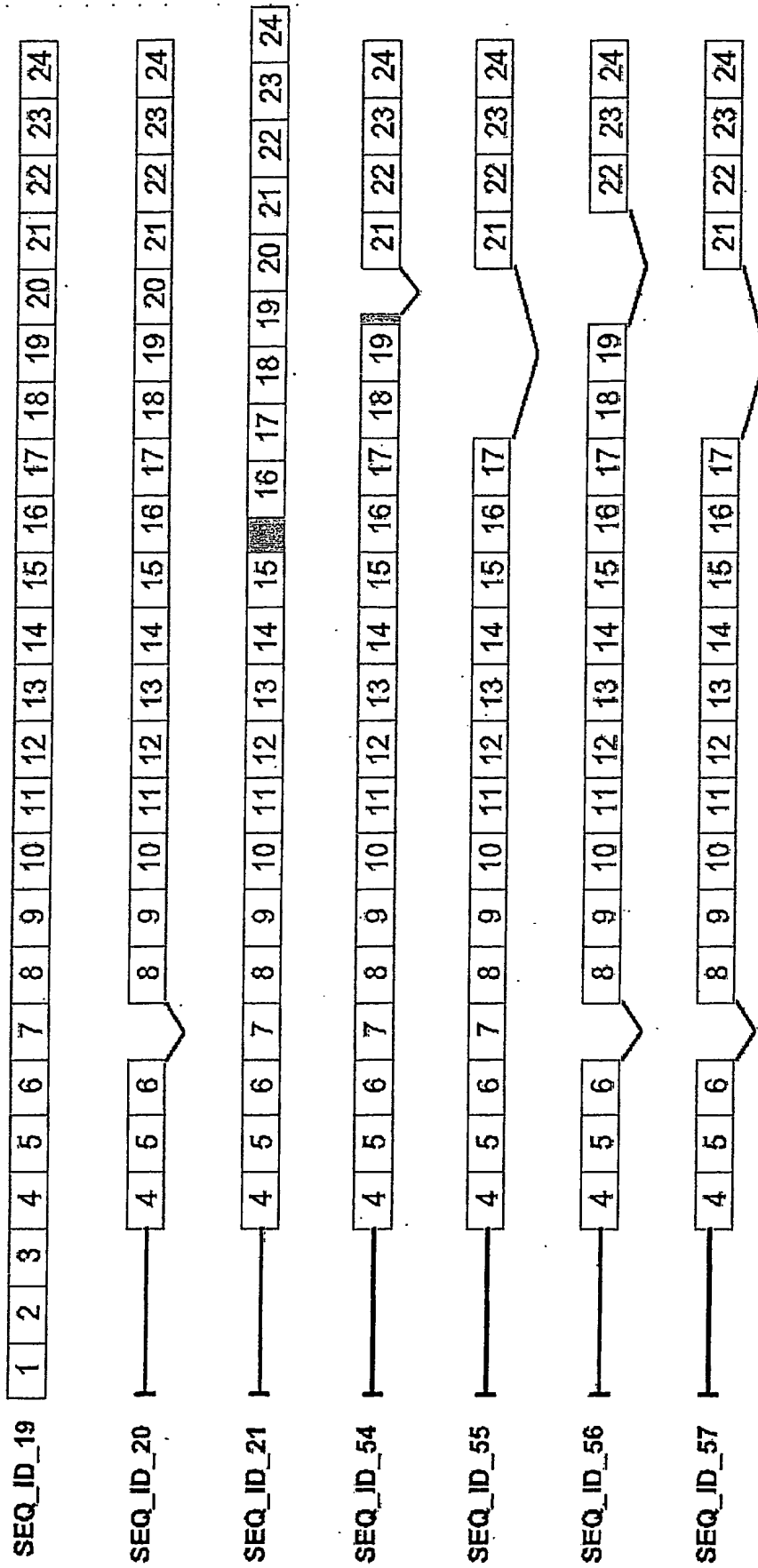


Abbildung 5

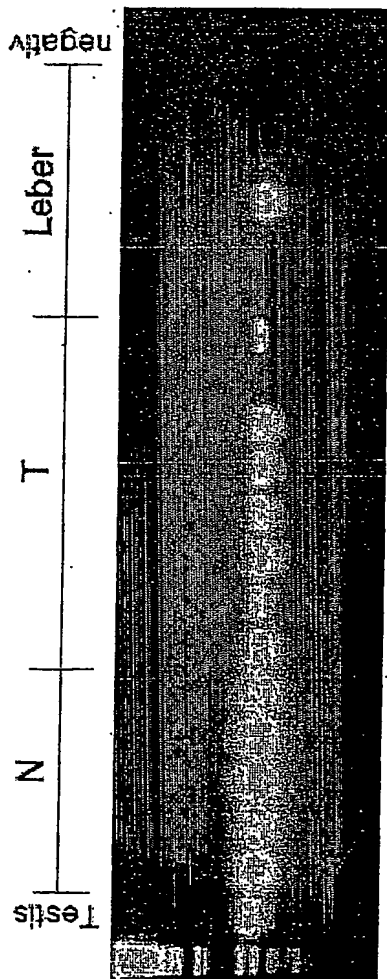
SEQ_ID_19	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKESPTSEFKGAARVSPISZSVL	60
SEQ_ID_20	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_21	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKESPTSEFKGAARVSPISZSVL	60
SEQ_ID_58	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKESPTSEFKGAARVSPISZSVL	60
SEQ_ID_59	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKESPTSEFKGAARVSPISZSVL	60
SEQ_ID_60	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_61	MNESPDPTDLAGVI IELGPNDSPTSEFKGATEAPAKES-----VL	43
SEQ_ID_19	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	120
SEQ_ID_20	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	102
SEQ_ID_21	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	120
SEQ_ID_58	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	120
SEQ_ID_59	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	120
SEQ_ID_60	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	102
SEQ_ID_61	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGLGCVFLVLLDVTLILAOLIFTDSKL	102
SEQ_ID_19	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	189
SEQ_ID_20	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	162
SEQ_ID_21	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	189
SEQ_ID_58	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	189
SEQ_ID_59	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	189
SEQ_ID_60	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	162
SEQ_ID_61	YIPLEYRSISIAIALEFFIMOVILRVFVERRQQYFSDLENILDTAIVILLVDDVVIFFED	162
SEQ_ID_19	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	240
SEQ_ID_20	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	222
SEQ_ID_21	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	240
SEQ_ID_58	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	240
SEQ_ID_59	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	240
SEQ_ID_60	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	222
SEQ_ID_61	IKLLRNIPRTHLLRLRLIILRLIFHLFQKRQLEKLIARRVSENKRRYTRDGSFOLDLT	222
SEQ_ID_19	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	286
SEQ_ID_20	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	268
SEQ_ID_21	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCSMETELUCAPVDRQ	300
SEQ_ID_58	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	286
SEQ_ID_59	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	286
SEQ_ID_60	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	268
SEQ_ID_61	YVTERIAMSFPSSGRQSFYRNPIKEVVRFLOKKEHNRHYVYNLCS-----	268
SEQ_ID_19	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	342
SEQ_ID_20	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	324
SEQ_ID_21	IFARERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	360
SEQ_ID_58	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	342
SEQ_ID_59	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	342
SEQ_ID_60	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	324
SEQ_ID_61	---ERAYDPEKSHNRVVRIMDDHNVPTLHQMVVTFKEVNEWMQAQLENTVAJHCKGGT	324
SEQ_ID_19	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	402
SEQ_ID_20	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	384
SEQ_ID_21	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	420
SEQ_ID_58	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	396
SEQ_ID_59	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	384
SEQ_ID_60	DRGTGM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERRTDKTHSEKFGVETPSQKRIVAYFAQVKH	370
SEQ_ID_61	G-----	329
SEQ_ID_19	LYNWNLPFRILFIKHEIYYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	462
SEQ_ID_20	LYNWNLPFRILFIKHEIYYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	444
SEQ_ID_21	LYNWNLPFRILFIKHEIYYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	480
SEQ_ID_58	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	379
SEQ_ID_59	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	381
SEQ_ID_60	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	361
SEQ_ID_61	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	361
SEQ_ID_19	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	522
SEQ_ID_20	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	504
SEQ_ID_21	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	540
SEQ_ID_58	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	522
SEQ_ID_59	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	439
SEQ_ID_60	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	441
SEQ_ID_61	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRILYLPKNELDNHKKQK	421
SEQ_ID_19	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	551
SEQ_ID_20	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	533
SEQ_ID_21	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	569
SEQ_ID_58	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	551
SEQ_ID_59	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	469
SEQ_ID_60	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	470
SEQ_ID_61	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVGASD	450

Abb. 7a

1 SEQ_36	MTVLEITLAVILTLGGLAI	QWARKQJEMVISKYSSEQ	QARLDVDEGSG	TS	-----	ERSKRDYTFSTNSIALSR	89
2 SEQ_34	MTVLEITLAVILTLGGLAI	QWARKQJEMVISKYSSEQ	QARLDVDEGSG	TS	-----	SYONREKRDYTFSTNSIALSR	90
3 SEQ_35	MTVLEITLAVILTLGGLAI	QWARKQJEMVISKYSSEQ	QARLDVDEGSG	TS	-----	CONREKRDYTFSTNSIALSR	90
4 NM_006781	MTVLEITLAVILTLGGLAI	QWARKQJEMVISKYSSEQ	QARLDVDEGSG	TS	-----	TERDPRDRTYTFSTNSIALSR	90
1 SEQ_36	SSIALPQJEMSSIKLQTT	PEPESRTAGAMQFTLPT	GATGPIKLISQRTTVQ	TFPIVQTPGSH	-----	AGPSPSPGPPMAPII	165
2 SEQ_34	SSIALPQJEMSSIKLQTT	PEPESRTAGAMQFTLPT	GATGPIKLISQRTTVQ	TFPIVQTPGSH	-----	AGPSPSPGPPMAPII	172
3 SEQ_35	SSIALPQJEMSSIKLQTT	PEPESRTAGAMQFTLPT	GATGPIKLISQRTTVQ	TFPIVQTPGSH	-----	AGPSPSPGPPMAPII	160
4 NM_006781	SSIALPQJEMSSIKLQTT	PEPESRTAGAMQFTLPT	GATGPIKLISQRTTVQ	TFPIVQTPGSH	-----	AGPSPSPGPPMAPII	174
1 SEQ_36	SORTASQJAAPIIISQRT	ARIPOVHTMDSSEKITL	TFVVLTVGMBELAKKSC	KIQILKCGGTARSQMSR	LENKEALKNDIIFTNSVE		255
2 SEQ_34	SORTASQJAAPIIISQRT	ARIPOVHTMDSSEKITL	TFVVLTVGMBELAKKSC	KIQILKCGGTARSQMSR	LENKEALKNDIIFTNSVE		262
3 SEQ_35	SORTASQJAAPIIISQRT	ARIPOVHTMDSSEKITL	TFVVLTVGMBELAKKSC	KIQILKCGGTARSQMSR	LENKEALKNDIIFTNSVE		270
4 NM_006781	SORTASQJAAPIIISQRT	ARIPOVHTMDSSEKITL	TFVVLTVGMBELAKKSC	KIQILKCGGTARSQMSR	LENKEALKNDIIFTNSVE		261
1 SEQ_36	SLKSAHTKEPEREGKGT	DLERDQICHIEVAVDS	DAGIPIKQRTQILK	ISEMSIPQCGQAQTK	SVSDVPRGQESQVKK	SESGVFKQJEAQVT	345
2 SEQ_34	SLKSAHTKEPEREGKGT	DLERDQICHIEVAVDS	DAGIPIKQRTQILK	ISEMSIPQCGQAQTK	SVSDVPRGQESQVKK	SESGVFKQJEAQVT	352
3 SEQ_35	SLKSAHTKEPEREGKGT	DLERDQICHIEVAVDS	DAGIPIKQRTQILK	ISEMSIPQCGQAQTK	SVSDVPRGQESQVKK	SESGVFKQJEAQVT	360
4 NM_006781	SLKSAHTKEPEREGKGT	DLERDQICHIEVAVDS	DAGIPIKQRTQILK	ISEMSIPQCGQAQTK	SVSDVPRGQESQVKK	SESGVFKQJEAQVT	351
1 SEQ_36	KSLGVILKQJEAQVEK	SEMGMVPRRQESQVKK	SSQSVSKGQEAQV	KEKRESVVLKQJEAQ	VERKSELKVPKQJES	QVEKTEADVPRKQJEVQEK	435
2 SEQ_34	KSLGVILKQJEAQVEK	SEMGMVPRRQESQVKK	SSQSVSKGQEAQV	KEKRESVVLKQJEAQ	VERKSELKVPKQJES	QVEKTEADVPRKQJEVQEK	442
3 SEQ_35	KSLGVILKQJEAQVEK	SEMGMVPRRQESQVKK	SSQSVSKGQEAQV	KEKRESVVLKQJEAQ	VERKSELKVPKQJES	QVEKTEADVPRKQJEVQEK	450
4 NM_006781	KSLGVILKQJEAQVEK	SEMGMVPRRQESQVKK	SSQSVSKGQEAQV	KEKRESVVLKQJEAQ	VERKSELKVPKQJES	QVEKTEADVPRKQJEVQEK	441
1 SEQ_36	KSEAGVLKGPESQVKN	TEVSVPETLESQVKK	SGVLKQJEAQJES	EDKGNNDKEKERA	EKDPNKKERKDN	TNGDKSKDKVKGR	525
2 SEQ_34	KSEAGVLKGPESQVKN	TEVSVPETLESQVKK	SGVLKQJEAQJES	EDKGNNDKEKERA	EKDPNKKERKDN	TNGDKSKDKVKGR	532
3 SEQ_35	KSEAGVLKGPESQVKN	TEVSVPETLESQVKK	SGVLKQJEAQJES	EDKGNNDKEKERA	EKDPNKKERKDN	TNGDKSKDKVKGR	540
4 NM_006781	KSEAGVLKGPESQVKN	TEVSVPETLESQVKK	SGVLKQJEAQJES	EDKGNNDKEKERA	EKDPNKKERKDN	TNGDKSKDKVKGR	531
1 SEQ_36	PSEINGEKSSGKHFA	ZNNTGKYNKVEE	-----				554
2 SEQ_34	PSEINGEKSSGKHFA	ZNNTGKYNKVEE	-----				561
3 SEQ_35	PSEINGEKSSGKHFA	ZNNTGKYNKVEE	-----				569
4 NM_006781	PSEINGEKSSGKHFA	ZNNTGKYNKVEE	-----				568

Abbildung 8

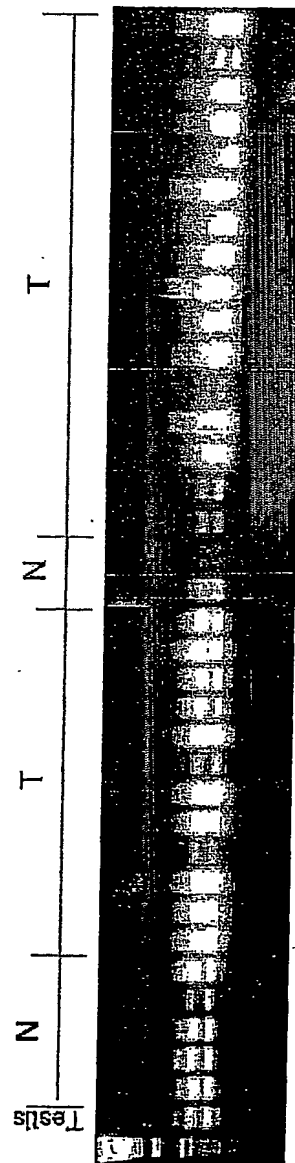
MS4A12



N Kolon, normal
T Kolorektale Tumoren

Abb. 9

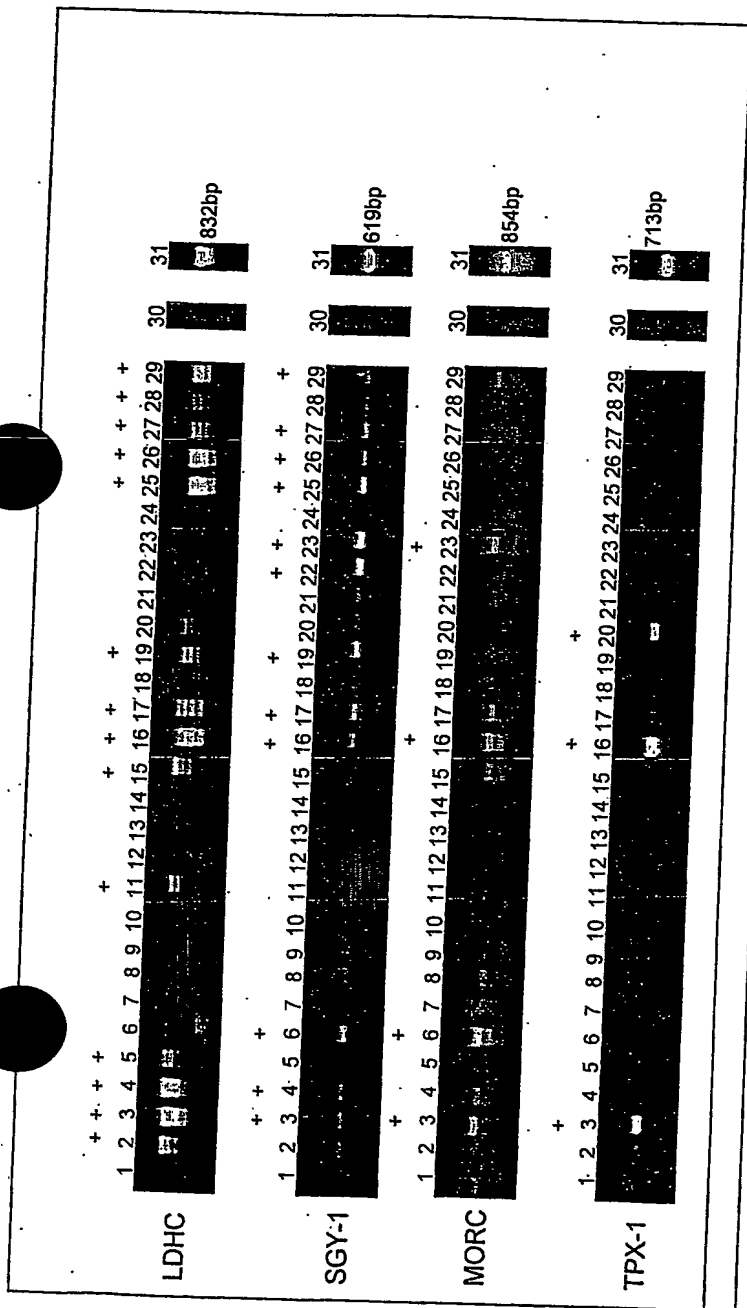
BRC01



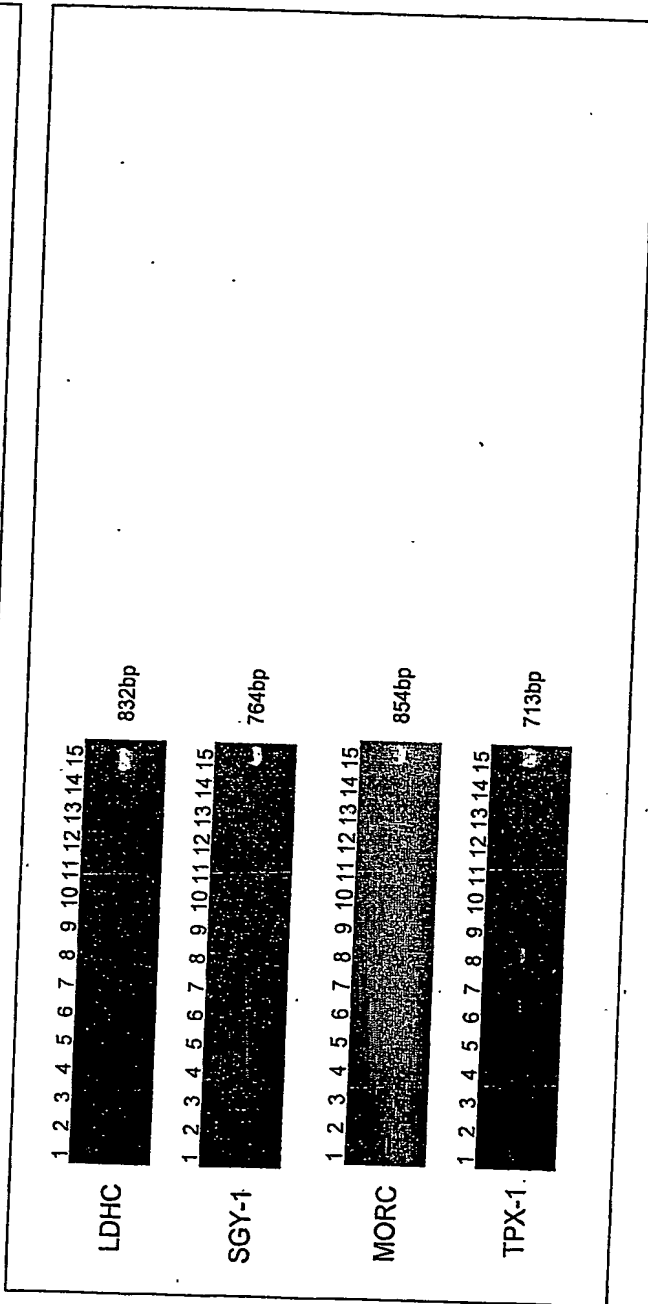
N Brust, normal
T Brusttumoren

Abb 10

Tumoren



Normalgewebe



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Sahin Dr., Ugur
Türeci Dr., Özlem
Koslowski Dr., Michael

<120> Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte und
deren Verwendung

<130> 342-3

<140>

<141>

<160> 79

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1171

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
ctgtcgttgg tgtatattttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttggaa ctgggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240
aatgatggat cttcagcatg gcagtctttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300
agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcagggtg caaggcagca 360
ggagggagaa actcgccctt ccctgggtcca acgtaattgt gctataatga aatcaatcat 420
tcctgccata gtccattata gtccctgattg taaaattctt gttgtttcaa atccagtggg 480
tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggcttacct gtaactcgtg taattggaag 540
tggttgtaat ctagactctg cccgtttccg ttacctaat ggagaaaagt tgggtgtcca 600
ccccacaagc tgccatgggt ggattattgg agaactgggt gattctagtg tgcccttatg 660
gagtgggggt aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaaat taggaacgga 720
ttcagataag gaacactgga aaaatatcca taaacaagtt attcaaagt cctatgaaat 780
tatcaagctg aaggggtata cctcttgggc tattggactg tctgtgatgg atctggtagg 840
atccattttg aaaaatctta ggagagtgc cccagtttcc accatggtta agggattata 900
tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttgtgtc ttggggcgga atggtgtctc 960
agatgttgtg aaaattaact tgaattctga ggaggaggcc cttttcaaga agagtgcaga 1020
aacactttgg aatattcaaa aggatctaatt attttaaatt aaagccttct aatgttccac 1080
tgtttgagaa acagaagata gcaggctgtg tattttaaat tttgaaagta ttttcattga 1140
tcttaaaaaa taaaaacaaa ttggagacct g                                     1171
```

<210> 2

<211> 1053

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```
ctgtcgttgg tgtatattttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttggaa ctgggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240
caggaggagg aaactcgcc tggccctggc caacgtaatg tggctataat gaaatcaatc 300
attcctgcc a tagtccatta tagtcctgat tgtaaaattc ttgttgtttc aaatccagtg 360
```

```

gatatatttga catatatagt ctggaagata agtggccttac ctgtaactcg tgtaattgga 420
agtgggttgta atctagactc tgcccgtttc cgttacctaa ttggagaaaa gttgggtgtc 480
caccacacaa gctgccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgtgccctta 540
tggagtgggg tgaatgttgc tgggtgttgc ctgaagactc tggaccctaa attaggaacg 600
gattcagata aggaacactg gaaaaatatc cataaacaag ttattcaaag tgcctatgaa 660
attatcaagc tgaaggggta tacctcttgg gctattggac tgtctgtgat ggatctggta 720
ggatccattt tgaaaaaatct taggagagtg caccagttt ccaccatggt taagggatta 780
tatggaataa aagaagaact ctttctcagt atcccttgtg tcttggggcg gaatgtgtc 840
tcagatgttg tgaaaattaa cttgaattct gaggaggagg cccttttcaa gaagagtgc 900
gaaacacttt ggaatattca aaaggatcta atattttaaa ttaaagcctt ctaatgttcc 960
actgtttgga gaacagaaga tagcaggctg tgtattttaa attttgaaag tatttttcatt 1020
gatcttaaaa aataaaaaaca aattggagac ctg 1053

```

<210> 3

<211> 879

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttgga ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
gaagtggata ttttgacata tatagtctgg aagataagtg gcttacctgt aactcgtgta 240
attggaagtg gttgtaatct agactctgcc cgtttccgtt acctaattgg agaaaagttg 300
ggtgtccacc ccacaagctg ccattggttg attattggag aacatggtga ttctagtgtg 360
cccttatgga gtggggtgaa tgttgcctgg gttgctctga agactctgga ccctaaatta 420
ggaacggatt cagataagga aactggaaa aatatccata aacaagttat tcaaagtgcc 480
tatgaaatta tcaagctgaa ggggtatacc tcttgggcta ttggactgtc tgtgatggat 540
ctggtaggat ccattttgaa aaactcttag agagtgcacc cagtttccac catggttaag 600
ggattatatg gaataaaaga agaactctt ctcagtatcc cttgtgtctt ggggcggaat 660
ggtgtctcag atgttgtgaa aattaacttg aattctgagg aggaggccct tttcaagaag 720
agtgcagaaa cactttggaa tattcaaaag gatctaatat tttaaattaa agccttctaa 780
tgttccactg tttggagaac agaagatagc aggctgtgta ttttaaattt tgaaagtatt 840
ttcattgatc ttaaaaaata aaaacaaatt ggagacctg 879

```

<210> 4

<211> 811

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttgga ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240
caggagggag aaactcgcct tgccctgggt caacgtaatg tggctataat gaaatcaatc 300
attcctgcc a tagtccatta tagtctgat tgtaaaattc ttgttgtttc aaatccagtg 360
gatatatttga catatatagt ctggaagata agtggccttac ctgtaactcg tgtaattgga 420
agtgggttgta atctagactc tgcccgtttc cgttacctaa ttggagaaaa gttgggtgtc 480
caccacacaa gctgccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgggattata 540
tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttgtgtc ttggggcgga atggtgtctc 600
agatgtttgtg aaaatttaact tgaattctga ggaggaggcc cttttcaaga agagtgcaga 660
aacacttttg aatattcaaa aggatcta attttaaat aaagccttct aatgttccac 720
tgtttggaga acagaagata gcaggctgtg tatttttaaat tttgaaagta ttttcattga 780
tcttaaaaaa taaaaacaaa ttggagacct g 811

```

<210> 5
 <211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
 gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
 taaaattact attggttgaa ctggtgccgt aggcattggc tgtgctatta gtatcttact 180
 gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240
 aatgatggat cttcagcatg gcagtccttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300
 agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcaggtg caaggcagca 360
 ggagggagaa actcgccttg ccctgggtcca acgtaatgtg gctataatga aatcaatcat 420
 tcctgccata gtccattata gtcctgattg taaaattcct gttgtttcaa atccagtggg 480
 tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggcttacct gtaactcgtg taattggaag 540
 tgggttgaat ctagactctg cccgtttccg ttacctaat ggagaaaagt tgggtgtcca 600
 cccacaagc tgccatgggt ggattattgg agaactgggt gattctagtg tgcccttatg 660
 gagtgggggt aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaat taggaacgga 720
 ttcagataag gaacactgga aaaatatcca taaacaagtt attcaaaggg attatatgga 780
 ataaaagaag aactctttct cagtatccct tgtgtcttgg ggcggaatgg tgtctcagat 840
 gttgtgaaaa ttaacttgaa ttctgaggag gaggcccttt tcaagaagag tgcagaaaca 900
 ctttgggaata ttcaaaagga tctaataatt taaattaaag ctttctaag ttccactgtt 960
 tggagaacag aagatagcag gctgtgtatt ttaaattttg aaagtatttt cattgatctt 1020
 aaaaaataaa aacaaattgg agacctg 1047

<210> 6
 <211> 332
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30
 Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
 35 40 45
 Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
 50 55 60
 Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Phe Ser Thr Ser Lys Ile Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
 85 90 95
 Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
 100 105 110
 Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
 115 120 125
 Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
 130 135 140

Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
145 150 155 160

Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
165 170 175

Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
180 185 190

His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly
195 200 205

Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
210 215 220

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Ser Ala Tyr Glu
225 230 235 240

Ile Ile Lys Leu Lys Gly Tyr Thr Ser Trp Ala Ile Gly Leu Ser Val
245 250 255

Met Asp Leu Val Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro
260 265 270

Val Ser Thr Met Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe
275 280 285

Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val
290 295 300

Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala
305 310 315 320

Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
325 330

<210> 7

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr Val Tyr Leu Gln
35 40 45

Thr Pro Glu
50

<210> 8

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser Pro Asp Cys Lys
1 5 10 15

Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr Tyr Ile Val Trp
20 25 30

Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly Ser Gly Cys Asn
35 40 45

Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu Lys Leu Gly Val
50 55 60

His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser
65 70 75 80

Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly Val Ala Leu Lys
85 90 95

Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys Glu His Trp Lys
100 105 110

Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Ser Ala Tyr Glu Ile Ile Lys Leu
115 120 125

Lys Gly Tyr Thr Ser Trp Ala Ile Gly Leu Ser Val Met Asp Leu Val
130 135 140

Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro Val Ser Thr Met
145 150 155 160

Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu Ser Ile Pro
165 170 175

Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val Lys Ile Asn Leu
180 185 190

Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala Glu Thr Leu Trp
195 200 205

Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
210 215

<210> 9

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile Phe

<400> 12

Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
 1 5 10 15

Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn
 20 25 30

Gly Val Ser Asp Val Val Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala
 35 40 45

Leu Phe Lys Lys Ser Ala Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu
 50 55 60

Ile Phe
 65

<210> 13

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
 35 40 45

Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
 50 55 60

Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Phe Ser Thr Ser Lys Ile Thr Ser Gly
 65 70 75 80

Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
 85 90 95

Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
 100 105 110

Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
 115 120 125

Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
 130 135 140

Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
 145 150 155 160

Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
 165 170 175

Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
 180 185 190

His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly

195

200

205

Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
 210 215 220

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
 225 230 235 240

Glu

<210> 14

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr
 1 5 10 15

Val Tyr Leu Gln Thr Pro Glu
 20

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile
 1 5 10 15

Phe

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser Ser Gly Ile Ile Trp Asn
 1 5 10 15

Lys Arg Arg Thr Leu Ser Gln Tyr Pro Leu Cys Leu Gly Ala Glu Trp
 20 25 30

Cys Leu Arg Cys Cys Glu Asn
 35

<210> 17

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
 1 5 10 15

Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu
 20

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
 1 5 10 15

Glu

<210> 19

<211> 2168

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

gaatccgcgg	ggagggcaca	acagctgcta	cctgaacagt	ttctgacca	acagttaccc	60
agcgccggac	tcgctgcgcc	cgggcggctc	tagggacccc	cggcgcctac	acttagctcc	120
gcgcccgaga	gaatgttggg	cgcacgacac	aagacctcag	acttgtgtta	ttctagcagc	180
tgaacacacc	ccaggctctt	ctgaccggca	gtggctctgg	aagcagctctg	gtgtatagag	240
ttatggattc	actaccagat	tctactgtat	gctcttgaca	actatgacca	caatgggtcca	300
cccacaaatg	aattatcagg	agtgaaccca	gaggcacgta	tgaatgaaag	tcctgatccg	360
actgacctgg	cgggagtcac	cattgagctc	ggccccaatg	acagtccaca	gacaagtga	420
tttaaaggag	caaccgagga	ggcacctgcg	aaagaaaagcc	cacacacaag	tgaattttaaa	480
ggagcagccc	gggtgtcacc	tatcagtga	agtgtgttag	cacgactttc	caagtttgaa	540
ggtgaagatg	ctgaaaatgt	tgcttcatat	gacagcaaga	ttaagaaaat	tgtgcattca	600
attgtatcat	cctttgcatt	tggactattt	ggagttttcc	tggtcttact	ggatgtcact	660
ctcatccttg	cgcacctaat	tttcaactgac	agcaaaacttt	atattccttt	ggagtatcgt	720
tctattttctc	tagctatttg	cttatttttt	ctcatggatg	ttcttcttcg	agtatttgta	780
gaaaggagac	agcagtattt	ttctgactta	tttaacattt	tagatactgc	cattattgtg	840
attcttctgc	tggttgatgt	cgtttacatt	ttttttgaca	ttaagttgct	taggaatatt	900
cccagatgga	cacatttact	tcgactttcta	cgacttatta	ttctgttaag	aatttttcat	960
ctgtttcatc	aaaaaagaca	acttgaaaag	ctgataagaa	ggcgggtttc	agaaaacaaa	1020
aggcgataca	caagggatgg	atgtgacctt	gacctcactt	acgttacaga	acgtattatt	1080
gctatgtcat	ttccatcttc	tgggaaggcag	tctttctata	gaaatccaat	caaggaagtt	1140
gtgcggtttc	tagataagaa	acaccgaaac	cactatcgag	tctacaatct	atgcagtga	1200
agagcttacg	atcctaagca	cttcacataat	agggtcgtta	gaatcatgat	tgatgatcat	1260
aatgtcccca	ctctacatca	gatgggtggtt	ttcaccaagg	aagtaaatga	gtggatggct	1320
caagatcttg	aaaacatcgt	agcgaattcac	tgtaaaggag	gcacagatag	aacaggaact	1380
atggtttggtg	ccttccttat	tgccctctgaa	atatgttcaa	ctgcaaagga	aagcctgtat	1440
tattttggag	aaaggcgaac	agataaaaacc	cacagcgaaa	aatttcaggg	agtagaaact	1500
ccttctcaga	agagatatgt	tgcatatttt	gcacaagtga	aacatctcta	caactggaat	1560
ctccctccaa	gacggatact	ctttataaaa	cacttcatta	tttattcgat	tcctcgttat	1620
gtacgtgatc	taaaaatoca	aatagaaatg	gagaaaaagg	ttgtcttttc	cactatttca	1680
ttaggaaaat	gttcgggtact	tgataacatt	acaacagaca	aaatattaat	tgatgtattc	1740
gacgggtccac	ctctgtatga	tgatgtgaaa	gtgcagtttt	tctattcgaa	tcttcctaca	1800
tactatgaca	attgctcatt	ttacttctgg	ttgcacacat	cttttattga	aaataacagg	1860
ctttatctac	caaaaaatga	attggataat	ctacataaac	aaaaagcacg	gagaatttat	1920

```

ccatcagatt ttgccgtgga gatacttttt ggcgagaaaa tgacttccag tgatgttgta 1980
gctggatccg attaagtata gctccccctt ccccttctgg gaaagaatta tgttctttcc 2040
aaccttgcca catgttcata tatcctaaat ctatcctaaa tgttcccttg aagtatttat 2100
ttatgtttat atatgtttat acatgttctt caataaatct attacatata tataaaaaaa 2160
aaaaaaaaa 2168

```

```

<210> 20
<211> 2114
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 20
gaatccgcgg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttaccc 60
agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggctc tagggacccc cggcgcctac acttagctcc 120
gcgcccgaga gaatgttgga ccgacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180
tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240
ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgggtcca 300
cccacaaatg aattatcagg agtgaaccca gaggcacgta tgaatgaaag tcctgatccg 360
actgacctgg cgggagtcac cattgagctc ggccccaatg acagtccaca gacaagtga 420
tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagtg tgtagcacg actttccaag 480
tttgaagttg aagatgctga aaatgttgct tcatatgaca gcaagattaa gaaaattgtg 540
cattcaattg tatcatcctt tgcatttgga ctatttgagg ttttcctggg cttactggat 600
gtcactctca tccttgccga cctaattttc actgacagca aactttatat tcctttggag 660
tatcgttcta tttctctagc tattgcctta ttttttctca tggatgttct tcttcgagta 720
ttttagaaaa ggagacagca gtatttttct gacttattta acattttaga tactgccatt 780
attgtgattc ttctgctggg tgatgtcggt tacatttttt ttgacattaa gttgcttagg 840
aatattccca gatggacaca tttacttcga cttctacgac ttattattct gttagaatt 900
tttcatctgt ttcatacaaa aagacaactt gaaaagctga taagaaggcg ggtttcagaa 960
aacaaaaggc gatacacaag ggatggattt gacctagacc tcacttacgt tacagaacgt 1020
attattgcta tgtcatttcc atcttctgga aggcagtctt tctatagaaa tccaatcaag 1080
gaagtgtgac gggttctaga taagaaacac cgaaaaccact atcgagtcta caatctatgc 1140
agtgaagag cttacgatcc taagcaactc cataataggg tcgttagaat catgattgat 1200
gatcataatg tccccactct acatcagatg gtggttttca ccaaggaagt aaatgagtgg 1260
atggctcaag atcttgaaaa catcgtagcg attcactgta aaggaggcac agatagaaca 1320
ggaactatgg tttgtgcctt ccttattgcc tctgaaatat gttcaactgc aaaggaaagc 1380
ctgtattatt ttggagaaaag gcgaacagat aaaaccacac gcgaaaaatt tcaggagta 1440
gaaactcctt ctccagaagag atatgttgca tattttgcac aagtgaaca tctctacaac 1500
tggaatctcc ctccaagacg gatactcttt ataaaacact tcattattta ttcgattcct 1560
cgttatgtac gtgatctaaa aatccaaata gaaatggaga aaaaggttgt cttttccact 1620
atttcattag gaaaatgttc ggtacttgat aacattacaa cagacaaaat attaattgat 1680
gtattcgacg gtccacctct gtatgatgat gtgaaagtgc agtttttcta ttcgaatctt 1740
cctacatact atgacaattg ctcatctttt ttctgggtgc acacatcttt tattgaaaat 1800
aacaggcttt atctacaaa aaatgaattg gataatctac ataaacaaaa agcacggaga 1860
atztatccat cagattttgc cgtggagata ctttttggcg agaaaatgac ttccagtgat 1920
gttgtagctg gatccgatta agtatagctc ccccttcccc ttctgggaaa gaattatgtt 1980
ctttccaacc ctgccacatg tcatatata ctaaacttat cctaaatgtt cctttgaagt 2040
atztatttat gtttatatat gtttatatat gttcttcaat aaatctatta catatatata 2100
aaaaaaaaa aaaa 2114

```

```

<210> 21
<211> 2222
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 21
gaatccgcgg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttaccc 60
agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggctc tagggacccc cggcgcctac acttagctcc 120

```

gcgccccgaga gaatgttgga cgcacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180
 tgaacacacc ccaggctcct ctgaccggca gtggctctgg aagcagtcct gtgtatagag 240
 ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgggtcca 300
 cccacaaatg aattatcagg agtgaacca gaggcacgta tgaatgaaag tcttgatccg 360
 actgacctgg cgggagtcct cattgagctc ggccccaatg acagtccaca gacaagtga 420
 tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagcc cacacacaag tgaatttaaa 480
 ggagcagccc ggggtgtcacc tatcagtga agtgtgttag cacgactttc caagtttgaa 540
 gttgaagatg ctgaaaatgt tgcttcata gacagcaaga ttaagaaaat tgtgcattca 600
 attgtatcat cctttgcatt tggactattt ggagttttcc tggctcttact ggatgtcact 660
 ctcatccttg ccgacctaat tttcactgac agcaaacttt atattccttt ggagtatcgt 720
 tctattttctc tagctattgc cttatttttt ctcatggatg ttcttcttcg agtattttgta 780
 gaaaggagac agcagtattt ttctgactta tttaacattt tagatactgc cattattgtg 840
 attcttctgc tggttgatgt cgtttacatt ttttttgaca ttaagttgct taggaatatt 900
 cccagatgga cacatttact tgcacttcta cgacttatta ttctgttaag aatttttcat 960
 ctgtttcatc aaaaaagaca acttgaaaag ctgataagaa ggccgggtttc agaaaacaaa 1020
 aggcgataca caagggatgg atttgacctt gacctcactt acgttacaga acgtattatt 1080
 gctatgtcat ttccatcttc tggaaggcag tctttctata gaaatccaat caagggaagt 1140
 gtgcgggtttc tagataagaa acaccgaaac cactatcgag tctacaatct atgcagtatg 1200
 tacattactc tatattgtgc tactgttagat agaaaacaga ttactgcacg tgaagagct 1260
 tacgatccta agcacttcca taatagggtc gttagaatca tgattgatga tcataatgtc 1320
 cccactctac atcagatggg ggttttcacc aaggaagtaa atgagtggat ggctcaagat 1380
 cttgaaaaca tcgtagcgat tctactgtaa ggaggcacag atagaacagg aactatgggt 1440
 tgtgccttcc ttattgcctc tgaaatatgt tcaactgcaa aggaaagcct gtattatttt 1500
 ggagaaaggc gaacagataa aaccacagc gaaaaatttc agggagtaga aactccttct 1560
 cagaagagat atgttgcata ttttgcacaa gtgaaacatc tctacaactg gaatctccct 1620
 ccaagacgga tactctttat aaaacacttc attatttatt cgattcctcg ttatgtacgt 1680
 gatctaaaaa tccaaataga aatggagaaa aagggtgtct tttccactat ttcattagga 1740
 aaatgttcgg tacttgataa cattacaaca gacaaaatat taattgatgt attcgacgg 1800
 ccacctctgt atgatgatgt gaaagtgcag tttttctatt cgaatcttcc tacatactat 1860
 gacaattgot cattttactt ctggttgcac acatctttta ttgaaaataa caggctttat 1920
 ctacacaaaa atgaattgga taatctacat aaacaaaaag cacggagaat ttatccatca 1980
 gattttgocg tggagatact ttttggcgag aaaatgactt ccagtgatgt tgtagctgga 2040
 tccgattaag tatagctccc ccttcccctt ctgggaaaga attatgttct tccaaccct 2100
 gccacatggt catatatcct aaatctatcc taaatgttcc cttgaagtat ttatttatgt 2160
 ttatatatgt ttatacatgt tcttcaataa atctattaca tatatataaa aaaaaaaaaa 2220
 aa 2222

<210> 22
 <211> 551
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45
 Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60
 Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95
 Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110
 Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125
 Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205
 Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285
 Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300
 Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320
 Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335
 His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe
 340 345 350
 Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr
 355 360 365
 Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly
 370 375 380
 Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val
 385 390 395 400

Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile
 405 410 415

Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys
 420 425 430

Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile
 450 455 460

Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe
 465 470 475 480

Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe
 485 490 495

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys
 500 505 510

Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro
 515 520 525

Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser
 530 535 540

Asp Val Val Ala Gly Ser Asp
 545 550

<210> 23
 <211> 533
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
 100 105 110

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125
 Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140
 Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160
 Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175
 Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190
 Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205
 Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220
 Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240
 Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255
 His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270
 Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285
 His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300
 Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320
 Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335
 Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350
 Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
 355 360 365
 Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val Lys His
 370 375 380
 Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His
 385 390 395 400
 Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln
 405 410 415
 Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys
 420 425 430

Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val
435 440 445

Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr
450 455 460

Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu
465 470 475 480

His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu
485 490 495

Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp
500 505 510

Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val
515 520 525

Val Ala Gly Ser Asp
530

<210> 24

<211> 569

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
35 40 45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
50 55 60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205
 Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Met Tyr
 275 280 285
 Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Thr Val Asp Arg Lys Gln Ile Thr Ala Arg
 290 295 300
 Glu Arg Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile
 305 310 315 320
 Met Ile Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe
 325 330 335
 Thr Lys Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val
 340 345 350
 Ala Ile His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys
 355 360 365
 Ala Phe Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu
 370 375 380
 Tyr Tyr Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe
 385 390 395 400
 Gln Gly Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala
 405 410 415
 Gln Val Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu
 420 425 430
 Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp
 435 440 445
 Leu Lys Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile
 450 455 460
 Ser Leu Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile
 465 470 475 480

Leu Ile Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val
 485 490 495

Gln Phe Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe
 500 505 510

Tyr Phe Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu
 515 520 525

Pro Lys Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile
 530 535 540

Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr
 545 550 555 560

Ser Ser Asp Val Val Ala Gly Ser Asp
 565

<210> 25

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 25

tgccgtaggc atggcttggtg c

21

<210> 26

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 26

caacatctga gacaccattc c

21

<210> 27

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 27

tggatgtcac tctcatcctt g

21

<210> 28
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 28
 ccatagttcc tgttctatct g

21

<210> 29
 <211> 2192
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 agctcagctg ggagcgcaga ggctcacgcc tgtaatccca tcatttgctt aggtctgata 60
 aatctgctcc acacaatttc tcagtgatec tctgcatctc tgcctacaag ggcctccctg 120
 acacccaagt tcatattgct cagaaacagt gaacttgagt ttttcgtttt accttgatct 180
 ctctctgaca aagaaatcca gatgatgcaa cacctgatga agacaataca tggaaaatga 240
 cagtcttgga aataactttg gctgtcatcc tgactctact gggacttgcc atcctggcta 300
 ttttggttaac aagatgggca cgacgtaagc aaagtgaat gtatatctcc agatacagtt 360
 cagaacaaag tgctagactt ctggactatg aggatggtag aggatcccg catgcatatc 420
 aacacaaagt gacacttcat atgataaccg agagagatcc aaaaagagat tacacacat 480
 caaccaactc tctagcactg tctcgatcaa gtattgcttt acctcaagga tccatgagta 540
 gtataaaatg tttaaaaaca actgaagaac ctcttccag aactgcagga gccatgatgc 600
 aattcacagc cctattcccg gagctacagg acctatcaag ctctctcaaa aaaccattgt 660
 gcaaatcca ggacctattg tacaatatct ggatccaatg tcagatcgca tctcacacaa 720
 tcactgggtc ccttcagcac ccgcggtcac ccatggcacc cataataatt tcacagagaa 780
 ccgcaagtca gctggcagca cctataagaa tacctcaagt tcacactatg gacagttctg 840
 gaaaaatcac actgactcct gtggttatat taacagggtta catggacgaa gaacttcgaa 900
 aaaaatcttg ttccaaaatc cagattctaa aatgtggagg cactgcaagg tctcagatag 960
 ccgagaagaa aacaaggaag caactaaaga atgacatcat atttacgaat tctgtagaat 1020
 ccttgaaatc agcacacata aaggagccag aaagagaagg aaaaggcact gatttagaga 1080
 aagacaaaat aggaatggag gtcaaggtag acagtgcgc tggaaacca aaaagacagg 1140
 aaacccaact aaaaatcagt gaagatgagt ataccacaag gacagggagc ccaaataaag 1200
 aaaagtgtgt cagatgtacc aagaggacag gactccaagt aaagaagagt gactcaggtg 1260
 tcccaaaagg acaagaagcc caagtaacga agagtgggtt ggttgactg aaaggacagg 1320
 aagcccaggt agagaagagt gagatgggtg tgccaagaag acaggaatcc caagtaaaga 1380
 agagtcatgc tgggtgtctca aagggacagg aagcccaggt aaagaagagg gactcagttg 1440
 tactgaaagg acaggaagcc caggtagaga agagtgcgtt gaaggtacca aaaggacaag 1500
 aaggccaagt agagaagact gaggcagatg tgccaaaagga acaagaggtc caagaaaaga 1560
 agagtgaggc aggtgtactg aaaggaccag aatcccaagt aaagaacact gaggtgagtg 1620
 taccagaaac actggaatcc caagtaaaga agagtgcgtc aggtgtacta aaaggacagg 1680
 aagcccaaga aaagaaggag agttttgagg ataaaggaaa taatgataaa gaaaaggaga 1740
 gagatgcaga gaaagatcca aataaaaaag aaaaagggtg caaaaacaca aaaggtgaca 1800
 aaggaaaagga caaagttaaa ggaaagagag aatcagaaat caatggtgaa aaatcaaaag 1860
 gctcgaaaag gcgaaggcaa atacaggaag gaagtacaac aaaaagtgg aagagtaagg 1920
 ataaatTTTT taaaggccca taagacaagt gattattatg attcccatat tccagataca 1980
 aaccatatacc cagccattgc ctaaacagat tacaattata aaatcccttt catcttcata 2040
 tcacagtttc tgctcttcag aagtttcacc ctttttaatc tctcagccac aaacctcagt 2100
 tccaatattg ttataagtta agacgtatat gattccgtca agaaagactg gatactttct 2160
 gaagtaaaac attttaatta aagaaaaaaa aa 2192

<210> 30

<211> 568
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Gln His Lys
 50 55 60

Val Thr Leu His Met Ile Thr Glu Arg Asp Pro Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Leu Phe Pro
 115 120 125

Glu Leu Gln Asp Leu Ser Ser Ser Leu Lys Lys Pro Leu Cys Lys Leu
 130 135 140

Gln Asp Leu Leu Tyr Asn Ile Trp Ile Gln Cys Gln Ile Ala Ser His
 145 150 155 160

Thr Ile Thr Gly His Leu Gln His Pro Arg Ser Pro Met Ala Pro Ile
 165 170 175

Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Arg Ile
 180 185 190

Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro
 195 200 205

Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Arg Lys Lys Ser
 210 215 220

Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln
 225 230 235 240

Ile Ala Glu Lys Lys Thr Arg Lys Gln Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe
 245 250 255

Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu
 260 265 270

Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu
 275 280 285

Val Lys Val Asp Ser Asp Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln
 290 295 300
 Leu Lys Ile Ser Glu Asp Glu Tyr Thr Thr Arg Thr Gly Ser Pro Asn
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Cys Val Arg Cys Thr Lys Arg Thr Gly Val Gln Val Lys
 325 330 335
 Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys
 340 345 350
 Ser Gly Leu Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser
 355 360 365
 Glu Met Gly Val Pro Arg Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln
 370 375 380
 Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser
 385 390 395 400
 Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys
 405 410 415
 Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val
 420 425 430
 Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu
 435 440 445
 Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu
 450 455 460
 Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly
 465 470 475 480
 Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn
 485 490 495
 Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu
 500 505 510
 Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys
 515 520 525
 Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys
 530 535 540
 Arg Arg Arg Gln Ile Gln Glu Gly Ser Thr Thr Lys Lys Trp Lys Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Lys Phe Phe Lys Gly Pro
 565

<210> 31

<211> 1686

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

```

atgacagtct tggaaataac tttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60
gctatTTTTgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac 120
agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca 180
tattcaacac aaagtgacac ttcatatgat aaccgagaga gatccaaaag agattacaca 240
ccatcaacca actctctagc actgtctcga tcaagtattg ctttacctca aggatccatg 300
agtagtataa aatgtttaca aacaactgaa gaacctcctt ccagaactgc aggagccatg 360
atgcaattca cagcccctat tcccggagct acaggaccta tcaagctctc tcaaaaacc 420
attgtgcaaa ctccaggacc tattgtacaa tatcctggat ccaatgctgg tccaccttca 480
gcaccccgcg gtccacccat ggcacccata ataatttcac agagaaccgc aagtcagctg 540
gcagcaccta taataatttc gcagagaact gcaagaatac ctcaagttca cactatggac 600
agttctggaa aaatcacact gactcctgtg gttatattaa caggttacat ggatgaagaa 660
cttgcaaaaa aatcttgttc caaaatccag attctaaaat gtggaggcac tgcaaggtct 720
cagaatagcc gagaagaaaa caaggaagca ctaaagaatg acatcatatt tacgaattct 780
gtagaatcct tgaaatcagc acacataaag gagccagaaa gagaaggaaa aggactgat 840
ttagagaaag acaaaatagg aatggagggtc aaggtagaca gtgacgctgg aataccaaaa 900
agacaggaaa cccaactaaa aatcagtgag atgagtatac cacaaggaca gggagcccaa 960
ataaagaaaa gtgtgtcaga tgtaccaaga ggacaggagt cccaagtaaa gaagagttag 1020
tcaggtgtcc caaaaggaca agaagcccaa gtaacgaaga gtgggttggg tgtactgaaa 1080
ggacaggaag cccaggtaga gaagagttag atgggtgtgc caagaagaca ggaatcccaa 1140
gtaaagaaga gtcagtctgg tgtctcaaa ggacaggaag ccagggtaaa gaagagggag 1200
tcagttgtac tgaaaggaca ggaagcccag gtagagaaga gtgagttgaa ggtaccaaaa 1260
ggacaagaag gccaaagtaga gaagactgag gcagatgtgc caaaggaaca agaggtccaa 1320
gaaaagaaga gtgaggcagg tgtactgaaa ggaccagaat cccaagtaaa gaacactgag 1380
gtgagtgtag cagaaacact ggaatcccaa gtaaagaaga gtgagtcagg tgtactaaaa 1440
ggacaggaag cccaagaaaa gaaggagagt tttgaggata aaggaaataa tgataaagaa 1500
aaggagagag atgcagagaa agatccaaat aaaaaagaaa aaggtagaca aaacacaaaa 1560
ggtgacaaaag gaaaggacaa agttaaggga aagagagaat cagaaatcaa tgggtgaaaa 1620
tcaaaaggct cgaaggaggc gaaggcaaat acaggaagga agtacaacaa aaaagtggaa 1680
gagtaa 1686

```

<210> 32

<211> 1710

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

```

atgacagtct tggaaataac tttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60
gctatTTTTgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgcatac ctccagatac 120
agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca 180
tattcaacac aaagtgacac ttcatgtgat aaccgagaga gatccaaaag agattacaca 240
ccatcaacca actctctagc actgtctcga tcaagtattg ctttacctca aggatccatg 300
agtagtataa aatgtttaca aacaactgaa gaacctcctt ccagaactgc aggagccatg 360
atgcaattca cagcccctat tcccggagct acaggaccta tcaagctctc tcaaaaaacc 420
attgtgcaaa ctccaggacc tattgtacaa tatcctggac ccaatgtcag atcgcatcct 480
cacacaatca ctgggtccacc ttcagcacc cgcggtccac ccatggcacc cataataatt 540
tcacagagaa ccgcaagtca gctggcagca cctataataa tttcgagag aactgcaaga 600
atacctcaag ttcacactat ggacagttct ggaataaccca cactgactcc tgtgggttata 660
ttaacaggtt acatggatga agaacttgca aaaaaatctt gttccaaaat ccagattcta 720
aaatgtggag gcactgcaag gtctcagaat agccgagaag aaacaagga agcactaaag 780
aatgacatca tatttacgaa ttctgtagaa tccttgaaat cagcacacat aaaggagcca 840
gaaagagaag gaaaaggcac tgatttagag aaagacaaaa taggaatgga ggtcaaggta 900
gacagtgtgc ctggaatacc aaaaagacag gaaacccaac taaaaatcag tgagatgagt 960
ataccacaag gacagggagc ccaaataaag aaaagtgtgt cagatgtacc aagaggacag 1020
gagtcccaag taaagaagag tgagtcaggt gtcccaaaag gacaagaagc ccaagtaacg 1080
aagagtgggt tgggtgtact gaaaggacag gaagcccagg tagagaagag tgagatgggt 1140
gtgccaagaa gacaggaatc ccaagtaaa aagagtcagt ctggtgtctc aaaggacag 1200

```

```

gaagcccagg taaagaagag ggagtcagtt gtactgaaag gacaggaagc ccaggtagag 1260
aagagtgagt tgaagggtacc aaaaggacaa gaaggccaag tagagaagac tgaggcagat 1320
gtgccaaagg aacaagaggt ccaagaaaaa aagagtgagg caggtgtact gaaaggacca 1380
gaatcccaag taaagaacac tgagggtgagt gtaccagaaa cactggaatc ccaagtaaag 1440
aagagtgagt caggtgtact aaaaggacag gaagcccaag aaaagaagga gagttttgag 1500
gataaaggaa ataatgataa agaaaaggag agagatgcag agaaagatcc aaataaaaaa 1560
gaaaaagggtg acaaaaaacac aaaagggtgac aaaggaaaagg acaaagttaa aggaaagaga 1620
gaatcagaaa tcaatggtga aaaatcaaaa ggctcgaaaa gggcgaaggc aaatacagga 1680
aggaagtaca acaaaaaagt ggaagagtaa                                1710

```

<210> 33

<211> 1665

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

```

atgacagtct tggaaataac tttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60
gctattttgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac 120
agttcagaac aaagtgctag acttctggag tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca 180
tattcaacac aaagtgagag atccaaaaga gattacacac catcaaccaa ctctctagca 240
ctgtctcgat caagtattgc tttacctcaa ggatccatga gtagtataaa atgtttacaa 300
acaactgaag aacctccttc cagaactgca ggagccatga tgcaattcac agcccctatt 360
cccgagcta caggacctat caagctctct caaaaaacca ttgtgcaaac tccaggacct 420
attgtacaat atcctggatc caatgctggt ccaccttcag caccgcgcgg tccacccatg 480
gcaccataa taatttcaca gagaaccgca agtcagctgg cagcacctat aataatttcg 540
cagagaactg caagaatacc tcaagttcac actatggaca gttctggaaa aatcacactg 600
actcctgtgg ttatattaac aggttacatg gatgaagaac ttgcaaaaaa atcttgttcc 660
aaaatccaga ttctaaaatg tggaggcact gcaagggtctc agaatagccg agaagaaaac 720
aaggaagcac taaagaatga catcatatct acgaattctg tagaatcctt gaaatcagca 780
cacataaagg agccagaaaag agaaggaaaaa ggcactgatt tagagaaaaga caaaatagga 840
atggagggtca aggtagacag tgacgctgga ataccaaaaa gacaggaaac ccaactaaaa 900
atcagtgaga tgagtatacc acaaggacag ggagcccaa taaagaaaag tgtgtcagat 960
gtaccaagag gacaggagtc ccaagtaaa aagagtgagt caggtgtccc aaaaggacaa 1020
gaagcccaag taacgaagag tgggttggtt gtactgaaag gacaggaagc ccaggtagag 1080
aagagtgaga tgggtgtgcc aagaagacag gaatcccaag taaagaagag tcagtctggt 1140
gtctcaaagg gacaggaagc ccaggtaaa aagagggagt cagttgtact gaaaggacag 1200
gaagcccagg tagagaagag tgagttgaag gtaccaaaag gacaagaagg ccaagttagg 1260
aagactgagg cagatgtgcc aaaggaacaa gaggtccaag aaaagaagag tgaggcaggt 1320
gtactgaaag gaccagaatc ccaagtaaa aacactgagg tgagtgtacc agaaacactg 1380
gaatcccaag taaagaagag tgagtcaggt gtactaaaag gacaggaagc ccaagaaaag 1440
aaggagagtt ttgaggataa aggaaataat gataaagaaa aggagagaga tgcagagaaa 1500
gatccaaata aaaaagaaaa aggtgacaaa aacacaaaag gtgacaaaag aaaggacaaa 1560
gttaaaggaa agagagaatc agaaatcaat ggtgaaaaat caaaaggctc gaaaagggcg 1620
aaggcaata caggaaggaa gtacaacaaa aaagtggaag agtaa                                1665

```

<210> 34

<211> 561

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

```

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
  1                      5                      10                     15

```

```

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
  20                      25                     30

```


Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45
 Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60
 Ser Asp Thr Ser Tyr Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80
 Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95
 Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110
 Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro
 115 120 125
 Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr
 130 135 140
 Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr
 165 170 175
 Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg
 180 185 190
 Ile Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr
 195 200 205
 Pro Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys
 210 215 220
 Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser
 225 230 235 240
 Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn Lys Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile
 245 250 255
 Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro
 260 265 270
 Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met
 275 280 285
 Glu Val Lys Val Asp Ser Asp Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr
 290 295 300
 Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met Ser Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln
 305 310 315 320
 Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val
 325 330 335
 Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr
 340 345 350

Lys Ser Gly Leu Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys
 355 360 365

Ser Glu Met Gly Val Pro Arg Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser
 370 375 380

Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu
 385 390 395 400

Ser Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu
 405 410 415

Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp
 420 425 430

Val Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val
 435 440 445

Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro
 450 455 460

Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys
 465 470 475 480

Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn
 485 490 495

Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys
 500 505 510

Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val
 515 520 525

Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser
 530 535 540

Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu
 545 550 555 560

Glu

<210> 35

<211> 569

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met His Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Asp Thr Ser Cys Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Leu
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro
 115 120 125

Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr
 130 135 140

Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr Pro Gly Pro Asn Val Arg Ser His Pro
 145 150 155 160

His Thr Ile Thr Gly Pro Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met Ala
 165 170 175

Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile
 180 185 190

Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg Ile Pro Gln Val His Thr Met Asp
 195 200 205

Ser Ser Gly Lys Thr Thr Leu Thr Pro Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr
 210 215 220

Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu
 225 230 235 240

Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn Lys
 245 250 255

Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu
 260 265 270

Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp
 275 280 285

Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu Val Lys Val Asp Ser Asp Ala
 290 295 300

Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met Ser
 305 310 315 320

Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp Val
 325 330 335

Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro
 340 345 350

Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu Lys
 355 360 365

Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg Arg
 370 375 380

Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln
 385 390 395 400

Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln Glu
 405 410 415

Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly
 420 425 430

Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln
 435 440 445

Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val
 450 455 460

Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys
 485 490 495

Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp
 500 505 510

Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys
 515 520 525

Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile
 530 535 540

Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly
 545 550 555 560

Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
 565

<210> 36

<211> 554

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile
 85 90 95
 Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala
 100 105 110
 Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys
 115 120 125
 Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met
 145 150 155 160
 Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro
 165 170 175
 Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg Ile Pro Gln Val His Thr Met
 180 185 190
 Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro Val Val Ile Leu Thr Gly
 195 200 205
 Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile
 210 215 220
 Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn
 225 230 235 240
 Lys Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser
 245 250 255
 Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr
 260 265 270
 Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu Val Lys Val Asp Ser Asp
 275 280 285
 Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met
 290 295 300
 Ser Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp
 305 310 315 320
 Val Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val
 325 330 335
 Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu
 340 345 350
 Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg
 355 360 365
 Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly
 370 375 380

Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln
385 390 395 400

Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu
405 410 415

Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val
420 425 430

Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln
435 440 445

Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val
450 455 460

Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys
465 470 475 480

Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg
485 490 495

Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr
500 505 510

Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu
515 520 525

Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr
530 535 540

Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
545 550

<210> 37

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

acacagggttg gagcagagaa agaggaaaca tagaggtgcc aaaggaacaa agacataatg 60
atgtcatcca agccaacaag ccatgctgaa gtaaataaaa ccatacccaa cccttaccca 120
ccaggcagct ttatggctcc tggatttcaa cagcctctgg gttcaatcaa cttagaaaac 180
caagctcagg gtgctcagcg tgctcagccc tacggcatca catctccggg aatctttgct 240
agcagtcaac cgggtcaagg aaatatacaa atgataaatc caagtgtggg aacagcagta 300
atgaacttta aagaagaagc aaaggcacta ggggtgatcc agatcatggt tggattgatg 360
cacattgggt ttggaattgt tttgtgttta atatccttct cttttagaga agtattaggt 420
tttgccctct ctgctgttat tgggtgatac ccattctggg gtggccttct ttttattatc 480
tctggctctc tctctgtgtc agcatccaag gagctttccc gttgtctggt gaaaggcagc 540
ctgggaatga acattgttag ttctatcttg gccttcattg gactgattct gctgctggtg 600
gatattgtga tcaatggggt agctggccaa gactactggg ccgtgcttct tggaaaaggc 660
atttcagcca cgtgatgat cttctccctc ttggagttct tcgtagcttg tgccacagcc 720
cattttgccca accaagcaaa caccacaacc aatatgtctg tccctgggtat tccaaatatg 780
tatgaaagca accctgtgac accagcgtct tcttcagctc ctcccagatg caacaactac 840
tcagctaatz cccctaaata gtaaaagaaa aaggggtatc agtctaatz catggagaaa 900
aactacttgc aaaaacttct taagaagatg tcttttattg tctacaatga tttctagtct 960
ttaaaaaactg tgtttgagat ttgttttttag gttggctcgt aatgatggct gtatctccct 1020
tcactgtctc ttctacatt accactacta catgctggca aaggtgaagg atcagaggac 1080

tgaaaaatga ttctgcaact ctcttaaagt tagaaatggt tctgttcata ttactttttc 1140
 ctttaataaaa tgtcattaga aacaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1182

<210> 38
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Met Met Ser Ser Lys Pro Thr Ser His Ala Glu Val Asn Glu Thr Ile
 1 5 10 15
 Pro Asn Pro Tyr Pro Pro Gly Ser Phe Met Ala Pro Gly Phe Gln Gln
 20 25 30
 Pro Leu Gly Ser Ile Asn Leu Glu Asn Gln Ala Gln Gly Ala Gln Arg
 35 40 45
 Ala Gln Pro Tyr Gly Ile Thr Ser Pro Gly Ile Phe Ala Ser Ser Gln
 50 55 60
 Pro Gly Gln Gly Asn Ile Gln Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Thr Ala
 65 70 75 80
 Val Met Asn Phe Lys Glu Glu Ala Lys Ala Leu Gly Val Ile Gln Ile
 85 90 95
 Met Val Gly Leu Met His Ile Gly Phe Gly Ile Val Leu Cys Leu Ile
 100 105 110
 Ser Phe Ser Phe Arg Glu Val Leu Gly Phe Ala Ser Thr Ala Val Ile
 115 120 125
 Gly Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Gly Leu Ser Phe Ile Ile Ser Gly Ser
 130 135 140
 Leu Ser Val Ser Ala Ser Lys Glu Leu Ser Arg Cys Leu Val Lys Gly
 145 150 155 160
 Ser Leu Gly Met Asn Ile Val Ser Ser Ile Leu Ala Phe Ile Gly Val
 165 170 175
 Ile Leu Leu Leu Val Asp Met Cys Ile Asn Gly Val Ala Gly Gln Asp
 180 185 190
 Tyr Trp Ala Val Leu Ser Gly Lys Gly Ile Ser Ala Thr Leu Met Ile
 195 200 205
 Phe Ser Leu Leu Glu Phe Phe Val Ala Cys Ala Thr Ala His Phe Ala
 210 215 220
 Asn Gln Ala Asn Thr Thr Thr Asn Met Ser Val Leu Val Ile Pro Asn
 225 230 235 240
 Met Tyr Glu Ser Asn Pro Val Thr Pro Ala Ser Ser Ser Ala Pro Pro
 245 250 255
 Arg Cys Asn Asn Tyr Ser Ala Asn Ala Pro Lys

260

265

<210> 39
 <211> 1948
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 39

gcacgagggt	ttgaggacca	gcaacacagc	aatacttcca	gatctccata	taacctctgt	60
tcattttgga	ggggctttgt	atthttcaaca	ggagagttca	aagttcattt	ttttttcagc	120
aactacagtt	ctaagtgaat	tctatthttta	ttgatacatg	gtatthttaca	tgthttatggg	180
atacatatga	gtcataatct	atthtttaata	ataccttagt	gttgtaaaat	caacagtgct	240
ttthtaaaaga	aatataacct	gttaattatc	ccacatgtgt	ctccagaagt	acagcttgaa	300
caaattccacc	ttctgtggac	caagcaccac	cctgggcatt	tctagcatga	gcaaaatcca	360
aggctcctggc	tggactccag	agatgctatt	tacctcagaa	gcatgacaat	aggaggcaga	420
aggagcaggc	aaatccaagt	cctttccttg	agtttccttg	tttggggagg	aaaagttgag	480
ttttactatt	atggaaaaga	aacaggaaat	agagacagac	aaagagatat	gacaatacag	540
tcctgccacc	cagatactca	tttccacctt	ccattccatg	catttgthtt	gaatatataa	600
gtatgtacat	aaaggtaggt	actctcaagt	ccatcagggc	ttggctgtcc	actgtthttg	660
aagttccaga	atgtthttgc	taagttgagg	aaataccaaa	tcaggactat	gaaaattatg	720
gtatatattg	atgtgtcaca	gaacacagat	gtgacataat	aaagatgtgt	aagattatat	780
atataacttg	tgtgtacacc	tacctcatct	ggggataaca	cctcaagttt	aattthtgagg	840
cctgggtcaa	tcgtgcttcc	cctccctttc	ataggtcctc	tatgagatat	tgtcatagat	900
tccatgttat	gcaatagcca	tagaatatga	catctctcta	tgataattct	atattacttt	960
aattgctgca	cagaagttca	ttgtatgtaa	gtgccacagt	atattataga	tcttcttggtg	1020
ggacatctat	ttctagttht	tgtgatagta	tagcactttc	atgaatgttc	ttgtacttga	1080
tctttacaca	ttttctthtt	tccttaggat	gaattctgag	agatgtaatt	gatggggcaa	1140
aatgtactca	ctgtthtgagg	tttgaaattt	ttccatcaaa	agctggtact	cctggthttt	1200
taagacaaaag	agcaaatcct	cccctgccag	gattgacttt	tggctcttht	ttttcaaacc	1260
tcactgcttt	ttggthttagt	tgtcataaaa	tgccaagcac	catgaacagg	gctccatgaa	1320
ggggctcaga	ggtaggaggg	ctgtgattag	gagaaggctt	ggactgatgg	gcaatttgag	1380
tgctcagaat	tagagtgagg	gggtgggggt	gctgcaggga	cagatgctgg	ggaaagacac	1440
cctgaagggc	aaaggaggca	acaatggctg	cagtacatgt	ggcctthtcag	ctagcgcaga	1500
ggatggaaac	cagagtgggc	tgatgattgg	atgccaggcc	tgagccagca	actgtgatcc	1560
tgagctgtgc	acacttctgg	ttgggattat	ttctggttht	tacttctctg	ttgaagatgt	1620
ggcatggaga	gtgctctgct	ttgacctgaa	gtatthttatc	tatcctcagt	ctcaggacac	1680
tgttgatgga	attaaggcca	agcacatctg	caaaaaagac	attgctggag	gaggtgcaaa	1740
gagctggaaa	ccaagtctcc	agtcctggga	aaagcagtg	tatggaaaag	caatggaaaag	1800
agcattthtga	aaatgccatt	ccactgttht	ctggccttht	tgatttctgc	tgagaaatcc	1860
actgttagtc	tgatggggtc	tccttcatag	caccaatgac	ctgaagagcc	ttgttgaagg	1920
aagactccat	ctgatgactc	agagcaag				1948

<210> 40
 <211> 1406
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 40

cgggtgagagg	ggcgcgagc	agcagctcct	caacgccgca	acgcgccggc	ccaactgcag	60
gaaggctctgt	gctctggagc	cagggtaaat	ggttataaaa	ttatacacca	tggccctcct	120
aaagacactc	taggaaaacc	atgtcatcct	gatcttaaaa	cacctgcaag	aaagagcaca	180
gtacttcacc	attaataaag	tagatattht	atcctgctca	gaaaaccaac	atthtcagca	240
atggctthtac	taccgggtgt	gtthtctgggt	actgtgctgc	ttccatctth	acctgcagaa	300
ggaaaggatc	ccgctthttac	tgctthtgta	accacccagt	tgcaagtgca	aaggagagatt	360
gtaaataaac	acaatgaact	aaggaaagca	gtctctccac	ctgccagtaa	catgctaaag	420
atggaatgga	gcagagaggt	aacaacgaat	gcccaaaggt	gggcaaaaaa	gtgcacttht	480
caacatagtg	atccagagga	ccgcaaaacc	agtacaagat	gtgggtgagaa	tctctatatg	540
tcaagtgacc	ctacttcctg	gtctthtgc	atccaaagct	ggtatgacga	gatcctagat	600


```

tttgtctatg gtgtaggacc aaagagtccc aatgcagttg ttggacatta tactcagctt 660
gtttgggtact cgacttacca ggtaggctgt ggaattgcct actgtcccaa tcaagatagt 720
ctaaaatact actatgtttg ccaatattgt cctgctggta ataatatgaa tagaaagaat 780
accccgtagc aacaaggaac acctgtgcc ggttgccctg atgactgtga caaaggacta 840
tgcaccaata gttgccagta tcaagatctc ctaagtaact gtgattcctt gaagaataca 900
gctggctgtg aacatgagtt actcaaggaa aagtgcagg ctacttgcct atgtgagaac 960
aaaatttact gatttaccta gtgagcattg tgcaagactg catggataag ggctgcatca 1020
tttaattgcg acataccagt ggaaattgta tgtatgttag tgacaaattt gatttcaaag 1080
agcaatgcat cttctcccc agatcatcac agaaatcact ttcaggcaat gatttcaaaa 1140
agtagcatag tagatgatga caactgtgaa ctctgacata aatttagtgc ttataaacga 1200
actgaatcag gttgaggatt ttgaaaactg tataaccata ggatttaggt cactaggact 1260
ttgatcaaaa atggtgcatt acgtatttcc tgaaacatgc taaagaagaa gactgtaaca 1320
tcattgccat tcctactacc tgagttttta cttgcataaa caataaattc aaagctttac 1380
atctgcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1406

```

<210> 41

<211> 243.

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

```

Met Ala Leu Leu Pro Val Leu Phe Leu Val Thr Val Leu Leu Pro Ser
  1              5              10              15

Leu Pro Ala Glu Gly Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu Thr Thr
      20              25              30

Gln Leu Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu Leu Arg
      35              40              45

Lys Ala Val Ser Pro Pro Ala Ser Asn Met Leu Lys Met Glu Trp Ser
      50              55              60

Arg Glu Val Thr Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Asn Lys Cys Thr Leu
      65              70              75              80

Gln His Ser Asp Pro Glu Asp Arg Lys Thr Ser Thr Arg Cys Gly Glu
      85              90              95

Asn Leu Tyr Met Ser Ser Asp Pro Thr Ser Trp Ser Ser Ala Ile Gln
      100             105             110

Ser Trp Tyr Asp Glu Ile Leu Asp Phe Val Tyr Gly Val Gly Pro Lys
      115             120             125

Ser Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Leu Val Trp Tyr Ser
      130             135             140

Thr Tyr Gln Val Gly Cys Gly Ile Ala Tyr Cys Pro Asn Gln Asp Ser
      145             150             155             160

Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn Asn Met
      165             170             175

Asn Arg Lys Asn Thr Pro Tyr Gln Gln Gly Thr Pro Cys Ala Gly Cys
      180             185             190

Pro Asp Asp Cys Asp Lys Gly Leu Cys Thr Asn Ser Cys Gln Tyr Gln

```

195	200	205
Asp Leu Leu Ser Asn Cys	Asp Ser Leu Lys Asn Thr Ala Gly Cys Glu	
210	215	220
His Glu Leu Leu Lys Glu Lys Cys Lys Ala Thr Cys Leu Cys Glu Asn		
225	230	235 240
Lys Ile Tyr		

<210> 42
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 42
 tctagcactg tctcgatcaa g

21

<210> 43
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 43
 tgtcctcttg gtacatctga c

21

<210> 44
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 44
 ctgtgtcagc atccaaggag c

21

<210> 45
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 45
ttcacctttg ccagcatgta g

21

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 46
cttgctctga gtcacagat g

21

<210> 47
<211> 21
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 47
cacagaatat gagccataca g

21

<210> 48
<211> 22
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 48
ggtgtcactt ctgtgccttc ct

22

<210> 49
<211> 21
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 49
cggcaccagt tccaacaata g

21

<210> 50
<211> 18

<212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 50
 caaaggttct ccaaattgt

18

<210> 51
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 51
 tagcgctca actgtcggtt g

21

<210> 52
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 52
 cgtgagcgct tcgagatggt ccg

23

<210> 53
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 53
 cctaaccagc tgcccaactg tag

23

<210> 54
 <211> 1550
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtc tcatagagct cggccccaat 60
 gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc 120
 ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgtta 180

```

gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag 240
attaagaaaa ttgtgcattc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc 300
ctgggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaaactt 360
tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat 420
gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt atttaacatt 480
ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctgggttgatg tcgtttacat tttttttgac 540
attaagttgc ttaggaatat tcccagatgg acacattttac ttcgacttct acgacttatt 600
attctgttaa gaatttttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga 660
aggcgggttt cagaaaaaca aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact 720
tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gtctttctat 780
agaaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa ccactatcga 840
gtctacaatc tatgcagtga aagagcttac gatcctaagc acttccataa tagggtcgtt 900
agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatggtggt tttcaccaag 960
gaagtaaatg agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga 1020
ggcacagata gaacaggaac tatggtttgt gccttcttga ttgcctctga aatatgttca 1080
actgcaaagg aaagcctgta ttattttgga gaaaggcgaa cagataaaac ccacagcgaa 1140
aaatttcagg gagtagaaac tccttctcag gttatgtacg tgatctaaaa atccaaatag 1200
aaatggagaa aaaggttgtc ttttccacta tttcattagg aaaatgttcg gtacttgata 1260
acattacaac agacaaaata ttaattgatg tattcgacgg tccacctctg tatgatgatg 1320
tgaaagtgca gtttttctat tccaacttct tgacaattgc tcattttact 1380
tctggttgca cacatctttt attgaaaata acaggcttta totaccaaaa aatgaattgg 1440
ataatctaca taaacaaaaa gcacggagaa tttatccatc agattttgcc gtggagatac 1500
tttttggcga gaaaatgact tccagtgatg ttgtagctgg atccgattaa 1550

```

<210> 55
 <211> 1407
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

```

<400> 55
atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gggggagtca tcattgagct cggccccaat 60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc 120
ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgtta 180
gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag 240
attaagaaaa ttgtgcattc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc 300
ctgggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaaactt 360
tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat 420
gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt atttaacatt 480
ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctgggttgatg tcgtttacat tttttttgac 540
attaagttgc ttaggaatat tcccagatgg acacattttac ttcgacttct acgacttatt 600
attctgttaa gaatttttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga 660
aggcgggttt cagaaaaaca aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact 720
tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gtctttctat 780
agaaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa ccactatcga 840
gtctacaatc tatgcagtga aagagcttac gatcctaagc acttccataa tagggtcgtt 900
agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatggtggt tttcaccaag 960
gaagtaaatg agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga 1020
ggcacaggtt atgtacgtga tctaaaaatc caaatagaaa tggagaaaaa ggttgtcttt 1080
tccactattt cattaggaaa atgttcggta cttgataaca ttacaacaga caaaatatta 1140
attgatgtat tcgacgggtc acctctgtat gatgatgtga aagtgcagtt tttctattcg 1200
aatcttccta catactatga caattgctca ttttacttct ggttgcacac atcttttatt 1260
gaaaataaca ggctttatct accaaaaaat gaattggata atctacataa acaaaaaagca 1320
cggagaatth atccatcaga ttttgccgtg gagatacttt ttggcgagaa aatgacttcc 1380
agtgatgttg tagctggatc cgattaa

```

<210> 56
 <211> 1413
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 56

```

atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtc t cattgagct cggccccaat 60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120
gtgttagcac gactttccaa gtttgaagtt gaagatgctg aaaatgttgc ttcatatgac 180
agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttggg 240
gttttctctg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaatttt cactgacagc 300
aaactttata ttcttttggg gtatcggtct atttctctag ctattgcctt attttttctc 360
atggatgttc ttcttcgagt attttagtaa aggagacagc agtatttttc tgacttattt 420
aacattttag atactgccat tattgtgatt ctctgctgg ttgatgtcgt ttacattttt 480
tttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540
cttattattc tgtaagaat ttttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600
ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacaciaa gggatggatt tgacctagac 660
ctcacttacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagtct 720
ttctatagaa atccaatcaa ggaagtgttg cggtttctag ataagaaaca ccgaaaccac 780
tatcgagtct acaatctatg cagtgaaga gcttacgac ctaagcactt ccataatagg 840
gtcgttagaa tcatgattga tgatcataat gtcccccactc tacatcagat ggtgggtttt 900
accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaaa acatcgtagc gattcactgt 960
aaaggaggca cagatagaac aggaactatg gtttgtgcct tccttattgc ctctgaaata 1020
tgttcaactg caaaggaaag cctgtattat tttggagaaa ggcgaacaga taaaaccac 1080
agcgaaaaat ttcaggagg agaaactcct tctgtacttg ataacattac aacagacaaa 1140
atattaattg atgtattcga cgggtccacct ctgtatgat atgtgaaagt gcagtttttc 1200
tattcgaatc ttctacata ctatgacaat tgctcatttt acttctggtt gcacacatct 1260
tttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1320
aaagcacgga gaatttatcc atcagatttt gccgtggaga tacttttttg cgagaaaatg 1380
acttccagt atgtttagc tggatccgat taa 1413

```

<210> 57
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

```

<400> 57
atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtc t cattgagct cggccccaat 60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120
gtgttagcac gactttccaa gtttgaagtt gaagatgctg aaaatgttgc ttcatatgac 180
agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttggg 240
gttttctctg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaatttt cactgacagc 300
aaactttata ttcttttggg gtatcggtct atttctctag ctattgcctt attttttctc 360
atggatgttc ttcttcgagt attttagtaa aggagacagc agtatttttc tgacttattt 420
aacattttag atactgccat tattgtgatt ctctgctgg ttgatgtcgt ttacattttt 480
tttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540
cttattattc tgtaagaat ttttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600
ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacaciaa gggatggatt tgacctagac 660
ctcacttacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagtct 720
ttctatagaa atccaatcaa ggaagtgttg cggtttctag ataagaaaca ccgaaaccac 780
tatcgagtct acaatctatg cagtgaaga gcttacgac ctaagcactt ccataatagg 840
gtcgttagaa tcatgattga tgatcataat gtcccccactc tacatcagat ggtgggtttt 900
accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaaa acatcgtagc gattcactgt 960
aaaggaggca caggttatgt acgtgatcta aaaaatccaaa tagaaatgga gaaaaaggtt 1020
gtcttttcca ctatttcatt aggaaaatgt tcggtacttg ataacattac aacagacaaa 1080
atattaattg atgtattcga cgggtccacct ctgtatgat atgtgaaagt gcagtttttc 1140
tattcgaatc ttctacata ctatgacaat tgctcatttt acttctggtt gcacacatct 1200
tttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1260
aaagcacgga gaatttatcc atcagatttt gccgtggaga tacttttttg cgagaaaatg 1320
acttccagt atgtttagc tggatccgat taa 1353

```

<210> 58
 <211> 395
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45
 Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60
 Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95
 Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110
 Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125
 Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205
 Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285
 Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300
 Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335

His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe
 340 345 350

Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr
 355 360 365

Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly
 370 375 380

Val Glu Thr Pro Ser Gln Val Met Tyr Val Ile
 385 390 395

<210> 59

<211> 468

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285
 Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300
 Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320
 Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335
 His Cys Lys Gly Gly Thr Gly Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln Ile
 340 345 350
 Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys Cys
 355 360 365
 Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe
 370 375 380
 Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr Ser
 385 390 395 400
 Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu His
 405 410 415
 Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu Leu
 420 425 430
 Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp Phe
 435 440 445
 Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val Val
 450 455 460
 Ala Gly Ser Asp
 465

<210> 60
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
 100 105 110

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175

Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190

Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205

Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220

Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240

Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255

His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270

Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285

His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300

Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320

Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335

Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350

Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
355 360 365

Thr Pro Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp
370 375 380

Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe
385 390 395 400

Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp
405 410 415

Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn
420 425 430

Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser
435 440 445

Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp
450 455 460

Val Val Ala Gly Ser Asp
465 470

<210> 61

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
85 90 95

Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
100 105 110

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu

```
<210> 62
<211> 1299
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<213> Homo sapiens

<400> 62

```

cgcccttaga catggctcag atgtgcagcc acagtgcagct tctgaacatt tcttctcaga 60
ctaagctctt acacacagtt gcagttgaaa gaaagaattg cttgacatgg ccacaggagc 120
aggcagcttc ctgcagacat gacagtcaac gcaaactcat gtcactgtgg gcagacacat 180
gtttgcaaag agactcagag ccaaacaagc aactcaatg tgctttgccc aaattttacc 240
attaggtaaa tcttccctcc tcccaagaag aaagtggaga gagcatgagt cctcacatgg 300
gaacttgaag tcagggaaat gaaggctcac caattatttg tgcattgggtt taagttttcc 360
ttgaaattaa gttcagggtt gtctttgtgt gtaccaatta atgacaagag gttagataga 420
agtatgctag atggcaaaga gaaatatgtt ttgtgtcttc aattttgcta aaaataaccc 480
agaacatgga taattcattt attaatgat tttggtaagc caagtcctat ttggagaaaa 540
ttaatagttt ttctaaaaaa gaattttctc aatatcacct ggcttgataa cttttttctc 600
cttcgagttc ctttttctgg agtttaacaa acttgttctt tacaaataga ttatattgac 660
tacctctcac tgatgttatg atattagttt ctattgctta ctttgtattt ctaattttag 720
gattcacaat ttagctggag aactattttt taacctgttg cacctaaaca tgattgagct 780
agaagacagt tttaccatat gcatgcattt tctctgagtt atattttaaa atctatacat 840
ttctcctaaa tatggaggaa atcactggca tcaaatgccg gtctcagacg gaagacctaa 900
agcccatttc tggcctggag ctacttggct ttgtgacctt tggtagaggc taagtgtctt 960
gagtttgtgt tgcctctttt gtaaaatgag ggtttgactt aatcagtgat tttcatagct 1020
taaaattttt ttgaagaaca gaactttttt taaaaacagt tagatgcaac catattatat 1080
aaaacagaac agatacaagt agagctaact tgctaaagaa aggatggagg ctctgaagct 1140
gtgacttcat tatcccttaa tactgctatg tcctctgtag taccttagat ttctatggga 1200
catcgtttaa aaactattgt ttatgcgaga gccttgctaa tttcctaaaa attgtggata 1260
cattttttct cccatgtata attttctcac cttctattt 1299

```

<210> 63

<211> 405

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

```

gcacaaggcc tgctcttact caaaaaagat ggaccaggt ccgaaggggc actgccactg 60
tggggggcat ggccatcctc cagggtcactg cgggccaccc cctggccatg gccaggggcc 120
ctgcggggca cccccacca tgggtccaggg ccctgcgggc caccctctgg ccatggccca 180
gggcccctgc ggccaccccc ccaccatggt ccaggggcct gcgggcctcc ccctggccat 240
ggcccaggtc acccaccccc tgggtccacat cactgaggaa gtagaagaaa acaggacaca 300
agatggcaag cctgagagaa ttgcccagct gacctggaat gaggcctaaa ccacaatctt 360
ctcttcctaa taaacagcct cctagaggcc acattctatt ctgta 405

```

<210> 64

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

```

Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1             5             10             15
Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro Gly His Gly Pro Gly Pro Cys
          20             25             30
Gly Pro Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro Ala Gly His Pro Leu Ala
          35             40             45
Met Ala Gln Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro
          50             55             60
Ala Gly Leu Pro Leu Ala Met Ala Gln Val Thr His Pro Leu Val His
65             70             75             80

```

Ile Thr Glu Glu Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu
 85 90 95

Arg Ile Ala Gln Leu Thr Trp Asn Glu Ala
 100 105

<210> 65
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 Met Ala Ile Leu Gln Val Thr Ala Gly His Pro Leu Ala Met Ala Gln
 1 5 10 15

Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Pro Trp Ser Arg Ala Leu Arg Ala Thr
 20 25 30

Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ala Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro Trp Ser
 35 40 45

Arg Ala Leu Arg Ala Ser Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro
 50 55 60

Trp Ser Thr Ser Leu Arg Lys
 65 70

<210> 66
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 66
 agacatggct cagatgtgca g

21

<210> 67
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 67
 ggaaattagc aaggctctcg c

21

<210> 68
 <211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 68

tcagggtattc cctgctctta c

21

<210> 69

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 69

tgggcaattc tctcaggctt g

21

<210> 70

<211> 908

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

```

aaaattcggc acgaggccgg gctgtggtct agcataaagg cggagcccag aagaaggggc. 60
ggggtatggg agaagcctcc ccacctgccc ccgcaaggcg gcatctgctg gtcctgctgc 120
tgctcctctc taccctggtg atccoctccg ctgcagctcc tatccatgat gctgacgccc 180
aagagagctc cttgggtctc acaggcoctcc agagcoctact ccaaggcttc agccgacttt 240
tcctgaaagg taacctgctt cggggcatag acagcttatt ctctgcccc atggacttcc 300
ggggcctccc tgggaactac cacaaagagg agaaccagga gcaccagctg gggaacaaca 360
ccctctccag ccacctccag atcgacaaga tgaccgacaa caagacagga gaggtgctga 420
tctccgagaa tgtgtgggca tcattcaac cagcggaggg gagcttcgag ggtgatttga 480
aggtaaccag gatggaggag aaggaggccc tggtagccat ccagaaggcc acggacagct 540
tccacacaga actccatcco cgggtggcct tctggatcat taagctgcca cggcggagggt 600
cccaccagga tgccctggag ggcgccact ggctcagcga gaagcgacac cgcctgcagg 660
ccatccggga tggactccgc aaggggaccc acaaggacgt cctagaagag gggaccgaga 720
gctcctccca ctccaggctg tcccccgaa agaccactt actgtacatc ctcaggccct 780
ctcggcagct gtaggggtgg ggaccgggga gcacctgcct gtagcccca tcagaccctg 840
ccccaagcac catatggaaa taaagtctt tcttacatct aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900
aaaaaaaaa                                     908

```

<210> 71

<211> 242

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

```

Met Gly Glu Ala Ser Pro Pro Ala Pro Ala Arg Arg His Leu Leu Val
  1              5              10              15

```

```

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Ile Pro Ser Ala Ala Ala Pro
  20              25              30

```

```

Ile His Asp Ala Asp Ala Gln Glu Ser Ser Leu Gly Leu Thr Gly Leu
  35              40              45

```

Gln Ser Leu Leu Gln Gly Phe Ser Arg Leu Phe Leu Lys Gly Asn Leu
 50 55 60
 Leu Arg Gly Ile Asp Ser Leu Phe Ser Ala Pro Met Asp Phe Arg Gly
 65 70 75 80
 Leu Pro Gly Asn Tyr His Lys Glu Glu Asn Gln Glu His Gln Leu Gly
 85 90 95
 Asn Asn Thr Leu Ser Ser His Leu Gln Ile Asp Lys Met Thr Asp Asn
 100 105 110
 Lys Thr Gly Glu Val Leu Ile Ser Glu Asn Val Val Ala Ser Ile Gln
 115 120 125
 Pro Ala Glu Gly Ser Phe Glu Gly Asp Leu Lys Val Pro Arg Met Glu
 130 135 140
 Glu Lys Glu Ala Leu Val Pro Ile Gln Lys Ala Thr Asp Ser Phe His
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu His Pro Arg Val Ala Phe Trp Ile Ile Lys Leu Pro Arg
 165 170 175
 Arg Arg Ser His Gln Asp Ala Leu Glu Gly Gly His Trp Leu Ser Glu
 180 185 190
 Lys Arg His Arg Leu Gln Ala Ile Arg Asp Gly Leu Arg Lys Gly Thr
 195 200 205
 His Lys Asp Val Leu Glu Glu Gly Thr Glu Ser Ser Ser His Ser Arg
 210 215 220
 Leu Ser Pro Arg Lys Thr His Leu Leu Tyr Ile Leu Arg Pro Ser Arg
 225 230 235 240
 Gln Leu

<210> 72
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 72
 ctcctatcca tgatgctgac g

21

<210> 73
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 73
cctgaggatg tacagtaagt g

21

<210> 74
<211> 2987
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 74
tttcccagcg aggtgggtcat tcagagccta cacatctgtt ctgtatttta acccatggat 60
gagaatattc attcaagcca agagagttaa aactaaacat ctttgctatt gcctctacag 120
accagaaaag tatctttatg tcacatcttc ttttaaagga gcatttaaag atgaagttaa 180
aaaggcagaa gaagcagtaa agattgctga atccatattg aaagaagcac aaatcaaagt 240
aaaccagtgt gacagaacct ctttatcttc tgccaaggat gtattacaga gagctttgga 300
agatgtagaa gcaaagcaaa agaactctaa agagaaacaa agagaattaa aaacagcaag 360
aacgctctcc ctgttctatg gagtgaacgt agaaaaccga agccaagctg gaatgttcat 420
ttacagtaaat aaccgtttga tcaaaatgca tgaaaaagtg ggctcacagt tgaaactgaa 480
gtccttactt ggcgcaggcg tgggtggaat tgtaaataa ccttggagg tcatggaacc 540
atcccataat aaacaggaat ttctcaatgt ccaagagtat aatcatctac taaaagtcac 600
gggacagtac ttggtccagt actgtaagga caccggcatc aataatagaa atttaacatt 660
gttttgcaat gaatttgat accagaatga catcgatgtg gagaaacctt taaattcttt 720
tcaatatcaa agaagacaag ccatgggtat ccattcatc atacaatgtg atctttgtct 780
taaattggaga gtcttgccct cctctactaa ttatcaggaa aaagaatttt ttgacatttg 840
gatttgtgct aataatccca accgcttggg aaacagttgt catcaggtag aatgtctacc 900
ttccatccca ctgggcacca tgagcacaat atcaccatca aaaaatgaga aagagaagca 960
acttagagag tcggtcataa agtatcaaaa tagactggca gaacagcagc cacagcctca 1020
atttatacca gtggacgaaa tcaactgtcac ttccacctgc ctaacttcag cacataagga 1080
aaataccaaa acccagaaaa tcaggctttt ggcgatgac ttgaagcatg aatctctttc 1140
atcctttgag ctttcagcga gccgtagagg acagaaaaga aacatagaag agacagactc 1200
tgatgtagag tatatttcag aaacaaaaat tatgaaaaag tctatggagg agaaaatgaa 1260
ctctcaacag cagagaattc cagtagctct gccagaaaat gtcaaactag ctgagagatc 1320
ccagagaagt cagattgcta atattaccac tgtctggaga gctcaacca ctgaagggtg 1380
cctgaagaat gcccaggcog cttcttggga aatgaaaagg aagcagagtc tgaactttgt 1440
agaggaatgt aaggtattga ctgaagatga gaacacgagt gattcagata taatcctggt 1500
ttcagataaa agcaacactg atgtttcatt tgttctagca atgaaaagaa gctcttcatt 1560
aaaccaagaa aaacaggagc tgtgcaatga gatggaagat gtgaatctaa gttctggaca 1620
acctagctgg aaaagcttgc tcaatgtgcc gatggaagat gtgaatctaa gttctggaca 1680
catagccaga gtttctgtga gtggcagttg taaagttgct tcttcgccag cgtcttctca 1740
aagcacacct gtcaaggaaa cagtgaagaa actgaagtct aagtttaagg agattcttct 1800
gtattttttt cctgagcatc agctaccatc agaattggaa gaacctgcat taagttgtga 1860
gctggagcag tgcccagagc agatgaacaa aaagctgaaa atgtgtttca accagatata 1920
gaatacttac atggtccaat atgaaaaaaa aataaagagg aaattgcagt ccattatcta 1980
tgattcaaat acaagaggaa tacataatga aatctctctg gggcaatgtg aaaataaaaag 2040
aaaaatctct gaggataagc tgaagaatct tcgtataaaa ctggcactat tgttcagaa 2100
actccaactg ggtgggtccag aaggtgacct ggagcagact gacacttatt tagaagcttt 2160
gcttaaagaa gataatcttc tcttcagaa caatttaaat aaagtaacta tagatgcaag 2220
acatagactc cttttagaaa aaaatgaaaa gacttcggaa aattaagtca gagatggtat 2280
taccttttaa aaaatgctaa taagaaaatt ggaagattct tttaaaaatt tttctttttt 2340
gttgttggtt ctgtaaaagtc tattctgttt aacaataaga aataagaaat aatttttttc 2400
aaataagaaa attgtgtact ctagaaatgg agaccgattt acaatttatg tattccctaa 2460
tocaattatc taaatcttcc ttttctttca gaaatattaa taatatctag agttctctaa 2520
ttttcatgtg agctactgaa aaaaatgaaa atgtcactca agcttaactt ttgttattcc 2580
ttaaaagatt gttattgtaa ttttgttatt ccttaaaaac atttaaaagc agattttttc 2640
aaaatcgata tgtgaaggac tacagaatca cctcctcttg aagatatga aaaagaaaga 2700
cattatgccc tttctocact atagccaaca ctcagtcagg cagaaaatac aaatccccc 2760
aaaactttga gacatagctt atataatttt attatttagt catagtaaaa gaataaatct 2820
cctaagcata atatgtatac atattacaca tatgtaaaaa ttgttggttt acatttacat 2880
atacgtaaag aagtatgttt ttacactttt cttgataagt gttttttttt tgtttagaaa 2940
tgtctgaaac tttagacaaa aacagtaaaa catttaatat tcatttg 2987

<210> 75
 <211> 735
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75
 Met Arg Ile Phe Ile Gln Ala Lys Arg Val Lys Thr Lys His Leu Cys
 1 5 10 15
 Tyr Cys Leu Tyr Arg Pro Arg Lys Tyr Leu Tyr Val Thr Ser Ser Phe
 20 25 30
 Lys Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Lys Lys Ala Glu Glu Ala Val Lys
 35 40 45

Ile Ala Glu Ser Ile Leu Lys Glu Ala Gln Ile Lys Val Asn Gln Cys
 50 55 60

Asp Arg Thr Ser Leu Ser Ser Ala Lys Asp Val Leu Gln Arg Ala Leu
 65 70 75 80

Glu Asp Val Glu Ala Lys Gln Lys Asn Leu Lys Glu Lys Gln Arg Glu
 85 90 95

Leu Lys Thr Ala Arg Thr Leu Ser Leu Phe Tyr Gly Val Asn Val Glu
 100 105 110

Asn Arg Ser Gln Ala Gly Met Phe Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Leu Ile
 115 120 125

Lys Met His Glu Lys Val Gly Ser Gln Leu Lys Leu Lys Ser Leu Leu
 130 135 140

Gly Ala Gly Val Val Gly Ile Val Asn Ile Pro Leu Glu Val Met Glu
 145 150 155 160

Pro Ser His Asn Lys Gln Glu Phe Leu Asn Val Gln Glu Tyr Asn His
 165 170 175

Leu Leu Lys Val Met Gly Gln Tyr Leu Val Gln Tyr Cys Lys Asp Thr
 180 185 190

Gly Ile Asn Asn Arg Asn Leu Thr Leu Phe Cys Asn Glu Phe Gly Tyr
 195 200 205

Gln Asn Asp Ile Asp Val Glu Lys Pro Leu Asn Ser Phe Gln Tyr Gln
 210 215 220

Arg Arg Gln Ala Met Gly Ile Pro Phe Ile Ile Gln Cys Asp Leu Cys
 225 230 235 240

Leu Lys Trp Arg Val Leu Pro Ser Ser Thr Asn Tyr Gln Glu Lys Glu
 245 250 255

Phe Phe Asp Ile Trp Ile Cys Ala Asn Asn Pro Asn Arg Leu Glu Asn
 260 265 270

Ser Cys His Gln Val Glu Cys Leu Pro Ser Ile Pro Leu Gly Thr Met

275

280

285

Ser Thr Ile Ser Pro Ser Lys Asn Glu Lys Glu Lys Gln Leu Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Lys Tyr Gln Asn Arg Leu Ala Glu Gln Gln Pro Gln Pro
 305 310 315 320

Gln Phe Ile Pro Val Asp Glu Ile Thr Val Thr Ser Thr Cys Leu Thr
 325 330 335

Ser Ala His Lys Glu Asn Thr Lys Thr Gln Lys Ile Arg Leu Leu Gly
 340 345 350

Asp Asp Leu Lys His Glu Ser Leu Ser Ser Phe Glu Leu Ser Ala Ser
 355 360 365

Arg Arg Gly Gln Lys Arg Asn Ile Glu Glu Thr Asp Ser Asp Val Glu
 370 375 380

Tyr Ile Ser Glu Thr Lys Ile Met Lys Lys Ser Met Glu Glu Lys Met
 385 390 395 400

Asn Ser Gln Gln Gln Arg Ile Pro Val Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys
 405 410 415

Leu Ala Glu Arg Ser Gln Arg Ser Gln Ile Ala Asn Ile Thr Thr Val
 420 425 430

Trp Arg Ala Gln Pro Thr Glu Gly Cys Leu Lys Asn Ala Gln Ala Ala
 435 440 445

Ser Trp Glu Met Lys Arg Lys Gln Ser Leu Asn Phe Val Glu Glu Cys
 450 455 460

Lys Val Leu Thr Glu Asp Glu Asn Thr Ser Asp Ser Asp Ile Ile Leu
 465 470 475 480

Val Ser Asp Lys Ser Asn Thr Asp Val Ser Leu Lys Gln Glu Lys Lys
 485 490 495

Glu Ile Pro Leu Leu Asn Gln Glu Lys Gln Glu Leu Cys Asn Asp Val
 500 505 510

Leu Ala Met Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Ser Trp Lys Ser Leu Leu
 515 520 525

Asn Val Pro Met Glu Asp Val Asn Leu Ser Ser Gly His Ile Ala Arg
 530 535 540

Val Ser Val Ser Gly Ser Cys Lys Val Ala Ser Ser Pro Ala Ser Ser
 545 550 555 560

Gln Ser Thr Pro Val Lys Glu Thr Val Arg Lys Leu Lys Ser Lys Leu
 565 570 575

Arg Glu Ile Leu Leu Tyr Phe Phe Pro Glu His Gln Leu Pro Ser Glu
 580 585 590

Leu Glu Glu Pro Ala Leu Ser Cys Glu Leu Glu Gln Cys Pro Glu Gln
 595 600 605

Met Asn Lys Lys Leu Lys Met Cys Phe Asn Gln Ile Gln Asn Thr Tyr
 610 615 620

Met Val Gln Tyr Glu Lys Lys Ile Lys Arg Lys Leu Gln Ser Ile Ile
 625 630 635 640

Tyr Asp Ser Asn Thr Arg Gly Ile His Asn Glu Ile Ser Leu Gly Gln
 645 650 655

Cys Glu Asn Lys Arg Lys Ile Ser Glu Asp Lys Leu Lys Asn Leu Arg
 660 665 670

Ile Lys Leu Ala Leu Leu Leu Gln Lys Ile Gln Leu Gly Gly Pro Glu
 675 680 685

Gly Asp Leu Glu Gln Thr Asp Thr Tyr Leu Glu Ala Leu Leu Lys Glu
 690 695 700

Asp Asn Leu Leu Phe Gln Asn Asn Leu Asn Lys Val Thr Ile Asp Ala
 705 710 715 720

Arg His Arg Leu Pro Leu Glu Lys Asn Glu Lys Thr Ser Glu Asn
 725 730 735

<210> 76

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 76

CTGAGTATCA GCTACCATCA G

21

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 77

TCTGTAGTCC TTCACATATC G

21

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen
 Sequenz:Oligonukleotid

<400> 78
TTTTGTCTAT GGTGTAGGAC C

21

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen
Sequenz:Oligonukleotid

<400> 79
GGAATGGCAA TGATGTTACA G

21